5-77.05-
P22

PFLÜGERS ARCHIV

FÜR DIE GESAMTE

PHYSIOLOGIE

DES MENSCHEN UND DER TIERE

HERAUSGEGEBEN

VON

E. ABDERHALDEN HALLE A. S.
A. BETHE FRANKFURT A. M.
R. HÖBER KIEL

182. BAND

MIT 81 TEXTABBILDUNGEN

BERLIN

VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1920

K249(1)

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Bircher, Max Edwin. Die Beziehung zwischen der Viscosität des Blutes und dessen Gehalt an Blutkörperchen und gelöstem Eiweiß. (Mit 11 Textabbildungen) 1

Abderhalden, Emil, und **Ernst Gellhorn.** Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Stoffe mit spezifischer Wirkung. (Mit 11 Textabbildungen) 28

Kupelwieser, Dr. **Ernst.** Beitrag zur Physiologie des venösen Vorherzens (Sinus und Hohlvenen) der Ringelnatter. (Mit 8 Textabbildungen) . . 50

Wiechmann, Dr. **Ernst.** Zur Theorie der Magnesiumnarkose. (Mit 9 Textabbildungen) 74

Höber, Rudolf. Zur Analyse der Calciumwirkung. (Mit 6 Textabbildungen) 104

Rohde, Karl. Zur Physiologie der Aufnahme und Ausscheidung saurer und basischer Farbsalze durch die Nieren. (Mit 3 Textabbildungen) . . . 114

Abderhalden, Emil. Weitere Beiträge zur Kenntnis von organischen Nahrungsstoffen mit spezifischer Wirkung. II. Mitteilung 133

Bikeles †, Prof. Dr. **G.,** und Dr. **L. Zbyszewski.** Über den Einfluß der Reizung des Gehirnes (Oblongata) mittels Wechselströme auf das herzhemmende und vasomotorische Zentrum sowie auf die Atmung. (Mit 4 Textabbildungen) 157

Bikeles †, Prof. Dr. **G.** Versuche über die Wirkung der an der lumbosakralen Gegend der Wirbelsäule applizierten Wechselströme. I. Einige Konstatierungen betreffend Reflex, Opisthotonus und Krampferscheinungen (tonisch evtl. klonisch) an den vorderen Extremitäten beim Kaninchen (und Hund) 173

— — u. Dr. **L. Zbyszewski.** Versuche über die Wirkung der an der lumbosakralen Gegend der Wirbelsäule applizierten Wechselströme. II. Einfluß auf Kreislauf und Atmung 175

Hecht, Paul. Automatie und Totenstarre am Magen des Frosches. (Mit 12 Textabbildungen) 178

Mangold, Ernst. Über den feineren Mechanismus der Totenstarre und die Erregbarkeit des totenstarren Muskels 205

Pohle, Ernst. Der Einfluß des Nervensystems auf die Osmoregulation der Amphibien. (Mit 7 Textabbildungen) 215

Meyerhof, Otto. Die Energieumwandlungen im Muskel. I. Über die Beziehung der Milchsäure zur Wärmebildung und Arbeitsleistung des Muskels in der Anaerobiose. (Mit 7 Textabbildungen) 232

— — Über die Energieumwandlungen im Muskel. II. Über das Schicksal der Milchsäure in der Erholungsperiode des Muskels. (Mit 3 Textabbildungen) 284

Berichtigung 318

Autorenverzeichnis 319

570

16306

٩٣٢
١٠٣٥٤

Die Beziehung zwischen der Viscosität des Blutes und dessen Gehalt an Blutkörperchen und gelöstem Eiweiß.

Von
Max Edwin Bircher.

(Aus dem physiolog. Institut d. Universität Zürich.)

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. Februar 1920).

Die Viscosität des Blutes ist hauptsächlich von zwei Gruppen von Bestandteilen abhängig, nämlich

a) von den suspendierten Blutzellen;

b) von gelösten Kolloiden.

Eine dritte Gruppe, die organischen Substanzen nichtkolloider Natur und die Salze, besitzt nur einen äußerst geringfügigen unmittelbaren Einfluß. Eine indirekte Einwirkung soll damit nicht ausgeschlossen sein, ist doch speziell bei Kohlensäure eine ausgesprochene Rückwirkung auf den Reibungskoeffizienten des Blutes von verschiedenen Forschern festgestellt worden. Durch Vergleichsversuche an Blut und an blutkörperchenfreiem Plasma ist erwiesen worden, daß in dieser Wirkung die Gegenwart der Blutkörperchen die entscheidende Rolle spielt.

Wir beabsichtigen auf diese dritte Gruppe nicht näher einzugehen. Ebensowenig wollen wir uns ausführlicher mit der Tatsache befassen, daß Säuren und Laugen den Zustand der Plasmaeiweiße derart verändern, daß dies viscosimetrisch zum Ausdruck kommt.

Die genannten drei Gruppen sind in ihrer qualitativen Wirkungsweise schon allgemein bekannt, auch ist die Forschung schon so weit vorgeschritten, daß die quantitative Bedeutung der einzelnen Komponenten in einem gewissen Umfang klargelegt ist. Dabei war man zum Teil geleitet durch hämodynamische Interessen, zum Teil durch die Bedürfnisse des Klinikers, die Viscosimetrie für seine Zwecke auszunützen und durch dieses Mittel womöglich neue Daten zur Bewertung des pathologisch veränderten Blutes zu beschaffen.

Diese beiden Argumente mögen auch Geltung haben für die nachstehend mitgeteilten Untersuchungen.

I. Die Bedeutung der Serumkolloide.

In unsern Ausführungen über die Erfahrungen und Anschauungen, wie sie bis zum Jahre 1908 bekannt geworden waren, können wir auf

Hensler verweisen, der unter Leitung von W. R. Hess eine Zusammenstellung ausgearbeitet hat: „Der heutige Stand der Lehre von der Viscosität des Blutes[1])". Unsere Übersicht über die seitherigen Arbeiten darf dementsprechend als eine Fortsetzung der Arbeit Henslers aufgefaßt werden, d. h. soweit sie sich auf unser spezielles Thema bezieht. Eine Besprechung der Literatur bis 1910 findet sich auch bei Determann[2]).

Daß zur Viscosität des Gesamtblutes außer den Formelementen auch das Serum beiträgt, betonen ausdrücklich schon Hirsch und Beck, Duncan und Gamgee, Haro, Bence, Determann, Hess und Botazzi[3]). Letzterer glaubt durch seine Experimente gezeigt zu haben, daß die Viscosität mit der molekularen Zusammensetzung der Proteinkörper steigt. Er teilt den Befund mit, daß Lösungen von Proteinen niedriger viscös sind als solche von Nucleoalbuminen und Nucleoproteinen.

Durch Untersuchungen an Krystalloiden und Kolloiden gibt Hess[4]) eine konkrete Übersicht über deren gegensätzliches Verhalten. Anschließend betont er, daß dieser Gegensatz beim Blute noch dadurch vergrößert wird, daß die Krystalloide wegen ihrer osmotischen Wirksamkeit in viel geringere Grenzen in bezug auf ihre Konzentration verwiesen sind als die osmotisch indifferenten Kolloide. Es dürfe aber daraus nicht abgeleitet werden, die Gegenwart der Krystalloide sei ohne Bedeutung für die Viscosität, da die Möglichkeit bestehe, daß sie sich durch ihren Einfluß auf die Kolloide indirekt Geltung verschaffen könnten.

Unter Leitung von Hess wurden dann von Blunschy[5]) einige systematische Versuche gemacht, welche darauf abzielten, den Einfluß der Konzentrationsverhältnisse kennenzulernen. Blunschy vermischte dementsprechend Hirudinplasma in verschiedenen Mengenverhältnissen mit physiologischer Kochsalzlösung und bestimmte die Viscosität des Gemisches.

Aus den Messungsresultaten ergeben sich Kurven, welche Blunschy dahin charakterisiert, daß sie einen sehr flachen, d. h. der Geraden sich nähernden Verlauf aufweisen, und zwar um so flacher, je geringer die Viscosität der zur Verdünnung gekommenen Plasmaprobe ist. Er meint, daß bei höheren Konzentrationen eine Verschärfung der Aufwärtsbewegung zu erwarten sei, aber nicht nachgewiesen werden könne, weil im natürlich vorkommenden Plasma so hohe Eiweißkonzentrationen nicht beobachtet werden. Eine Ergänzung und teilweise Fortführung der Untersuchungen Blunschys finden wir bei Ulmer[6]), welcher mit Pferdeserum arbeitete.

Angaben, welche sich auf Versuche am isolierten Serum beziehen, treffen wir weiterhin bei W. Frei[7]). Zu 1 ccm Pferdeserum fügt Frei n-Kalilauge oder n-Natronlauge hinzu und stellt unregelmäßig Erniedrigung oder Erhöhung der Viskosität fest. Kleine Mengen $^1/_2$-n Schwefelsäure bewirken eine erhebliche Viskositätserhöhung, größere eine noch stärkere.

[1]) Inaug.-Diss. Zürich 1908.

[2]) Determann, Die Viscosität des menschlichen Blutes. Bergmann, Wiesbaden 1910.

[3]) Referiert bei Hensler (Dissertation).

[4]) Hess, Die Bedeutung der Viscosität des Blutes. Münch. med. Wochenschr. Nr. 45. 1907.

[5]) Blunschy, Beiträge zur Lehre der Viscosität des Blutes. Inaug.-Diss. Zürich 1908.

[6]) Ulmer, Die Bestimmung des Volumens der Blutkörperchen auf viscosimetrischem Wege. Inaug.-Diss. Zürich 1908.

[7]) W. Frei, On Surface Tension of Serum. The Transvaal Medical Journal 1908.

Für normales menschliches Serum nennt Determann[1]) Werte zwischen 2,0 und 1,7, die niedrigen bei weiblichen, die höheren bei männlichen Individuen. Dabei weist er auf Grund von Ernährungsversuchen nach, daß die Viskosität des Serums vom Organismus mit großer Hartnäckigkeit festgehalten wird.

W. Scheitlin[2]) und ferner E. Bachmann[3]) haben die Viscosität des Serums mit dessen Eiweißgehalt verglichen. Trumpp[4]) gibt uns in einer kleinen Tabelle Serumwerte jugendlicher Individuen. Seine Werte schwanken zwischen 1,55 und 2,00, bei einer Schwankungsbreite der Viscosität der zugehörigen Blutprobe zwischen 3,7 und 4,6. Für Blut von verschiedenen Tieren gibt er Serumwerte an von 1,35 (Kaninchen), 1,4 (Kalb), 1,6 (Schwein), 1,85 (Pferd), 1,9 (Rind), 2,15 (Hammel).

Werte betreffend die Viscosität des menschlichen Plasmas unter gesunden und pathologischen Bedingungen geben Kämmerer und Waldmann[5]) bekannt. Ihre Normalzahlen schwanken zwischen 1,6 und 2,2. Zu bemerken ist, daß es sich dabei um Oxalatplasma handelt. Das Blut war aus einer gestauten Vene entnommen. Es sind das zwei Tatsachen, welche, wie die Erfahrung lehrt, gewisse Abweichungen von den Werten bedingen, welche man bei der korrekteren Anwendung von Hirudin und Vermeidung von Stauungsblut feststellt. Denn dies ist im Gegensatz zu Kämmerer und Waldmann zu sagen, daß Stauung auch auf die Viscosität des Plasmas zurückwirkt. Inwieweit das Schütteln mit Luft diesen Stauungseinfluß rückgängig macht, ist vorläufig kaum einwandfrei zu entscheiden. Sehr instruktiv ist eine graphische Übersicht, welche die Beziehung zu Viscosität und Eiweißgehalt illustriert. Es geht daraus offenkundig hervor, daß ausgesprochener, aber nicht absoluter Parallelismus besteht.

Auf die Viscosität des Serums und des Plasmas gerichtete Untersuchungen finden wir auch bei H. Weber[6]). Die vom Menschen stammenden Werte bewegen sich für das Serum zwischen 1,63 und 1,9, bei einer Schwankungsbreite des Plasmas zwischen 2,0 und 2,35. Weber leitet aus seinen Zahlen eine Parallelität der Viscosität des Serums zum Gehalt an Plasmaeiweiß ab, außerdem ein Parallelgehen von Serum- und Plasmaviscosität, wobei die letztere etwa 20—25% höher sei.

Eine bedingte Zustimmung erfährt die Annahme eines Parallelismus von Viscosität und Eiweißgehalt des Serums durch Nägeli[7]), welcher die gegenseitige Beziehung der beiden Faktoren durch eine Tabelle illustriert.

Gewisse Abweichungen vom Parallelismus treten jedoch bei einer feineren Differenzierung, wie sie im Laboratorium von Nägeli durch Heyder[8]) und Rohrer[9]) durchgeführt worden ist, deutlich hervor, und zwar in dem Sinne, daß

[1]) Determann, loc. cit.

[2]) W. Scheitlin, Vergl. Untersuchung über die Blutviscosität gesunder und kranker Tiere. Inaug.-Diss. Zürich 1909.

[3]) Bachmann, Weitere klinische Beiträge zur Viskositätsbestimmung. Med. Klin. 1910.

[4]) Trumpp, Viscosimetrische Studien. Jahrb. f. Kinderheilk. 1911.

[5]) Waldmann und Kämmerer, Blutmengebestimmung. Dtsch. Archiv f. klin. Med. **109**. 1913.

[6]) H. Weber, Die Viscosität des Blutes und Serums im Höhenklima. Zeitschr. f. Biol. **70**, 211. (Die Untersuchungen wurden 1913 durchgeführt, kamen aber erst 1919 zur Publikation.)

[7]) O. Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 3. Aufl. 1919.

[8]) Heyder, Bestimmung der Refraktion und Viscosität von Globulinen und Albuminen in ihren Mischungen nach verschiedenen Verhältnissen. Inaug.-Diss. Tübingen 1915.

[9]) Rohrer, Bestimmung von Albumin und Globulin. Dtsch. Archiv f. klin. Med. **121**, 221. 1916.

die Globuline die Viscosität in stärkerem Maße beeinflussen als die Albumine. Auf Grund dieser Tatsache ist Rohrer dazu gekommen, die Viscosität direkt für die Bestimmung des Globulin- und Albumingehaltes des Serums zu verwerten, und zwar durch Kombination mit der Refraktometrie, welch letztere Methode nach den Erfahrungen anderer Autoren mit guter Genauigkeit einen Rückschluß auf den absoluten Eiweißgehalt gestattet. Die Resultate der genannten Autoren finden sich niedergeschlagen in einer Tabelle, wie sie Rohrer zu praktischem Gebrauche konstruierte.

Aus einer Zusammenfassung der bis anhin bekanntgewordenen Resultate ergibt sich folgendes Bild: Für Plasma schwanken die Werte zwischen 2,0 und 2,35, für Serum zwischen 1,55 und 2,00, also letztere sind um 20—25% niedriger. Bei einigen Krankheiten werden auch abnorm niedrige Plasmawerte angetroffen, z. B. 1,45. In bezug auf die verschiedenen Tierarten verteilen sich die Werte: Schaf 2,15, Rind 1,9, Pferd 1,85, Schwein 1,6, Kalb 1,4, Kaninchen 1,35.

Die Gegenüberstellung der Konzentration des Plasmas bzw. des Serums und der Viscosität zeigt Annäherung an ein Parallelgehen beider Größen. Es kommt dies zum Ausdruck einerseits bei den Parallelbestimmungen von Viscosität und Eiweißgehalt, den Parallelbestimmungen von Viscosität und Refraktion (letzteres als Indikator für den Eiweißgehalt), als auch aus den Serienversuchen, bei welchen die Konzentration durch graduelle Verdünnung variiert wurde. Die zugehörigen Kurven zeigen durchwegs darin eine Abweichung vom proportionalen Verhalten beider Größen, daß mit ansteigender Konzentration die Viscosität etwas rascher zunimmt als die Konzentration.

Außer dieser Art Abweichung ist eine Diskrepanz zwischen Viscosität und Eiweißgehalt darin gegeben, daß den verschiedenen Eiweißarten ein verschiedener Viscositätsindex zukommt. Den Globulinen soll allgemein ein höherer viscosimetrischer Effekt entsprechen als den Albuminen. Von Bedeutung sind aber auch die Lösungsbedingungen, insbesondere die absolute Reaktion des Milieus. Danach scheint die Viscosimetrie weniger geeignet für Konzentrationsmessung als für die Qualifizierung des gelösten Eiweißes oder dessen Lösungsbedingungen.

Eigene Untersuchungen.

Meine Untersuchungen gingen im wesentlichen darauf aus, die früheren Untersuchungen über die Abhängigkeit der Viscosität des Serums von dessen Konzentration zu überprüfen und zu erweitern. Dabei wurde durch verschiedene Mittel die Erreichung einer erhöhten Genauigkeit angestrebt. Im übrigen folgte ich der Versuchsdisposition, wie sie schon bei Blunschy und Ulmer angewandt worden ist: Es wurden von verschiedenen Seren Verdünnungsreihen hergestellt und diese viscosimetrisch durchgemessen.

Apparatur.

I. Büretten und Pipette.

Die Mischung von Serum mit Kochsalzlösung wurde auf zwei verschiedene Arten bewerkstelligt. Sofern mir größere Mengen Serum zur Verfügung gestanden sind, arbeitete ich mit gewöhnlichen, auf $^1/_{10}$ ccm genau graduierten Büretten. Beim Arbeiten mit kleinen Serummengen kam eine Meßphiole zur Verwendung, wie sie von Hess speziell für diesen Zweck angegeben wurde, um eine Abmessung von großer Genauigkeit möglichst einfach zu gestalten. (Das Prinzip ist in Abb. 1 festgelegt.) Sie besteht aus einer kleinen Glasampulle, die an beiden Enden spitz ausgezogen ist, am untern bis auf ca. $^5/_{10}$, am obern bis auf ca. $^2/_{10}$ mm Lichtweite. Die Ampulle steckt luftdicht in einer Glashülse, welche ihrerseits mit einem Saugschlauch verbunden ist. Das Anfüllen der Ampulle erfolgt durch Ansaugen mittelst eben dieses Schlauches. Sobald die Ampulle gefüllt ist und anfängt aus der oberen Öffnung zu überfließen, so wird das Saugen unterbrochen. Der Flüssigkeitsmeniscus stellt sich nun automatisch in die scharfe Schnittfläche der oberen Capillaröffnung ein. Eine Ablesung ist überflüssig! Was übergeflossen ist, sammelt sich in der Glashülse und bleibt bei der Entleerung der Ampulle dort zurück. Der Gefahr, daß Flüssigkeit mitkommt, welche an der Außenseite der unteren Capillarenspitze haftet, ist dadurch begegnet, daß diese Spitze außen paraffiniert ist. Beim langsamen Herausziehen aus der Flüssigkeit löst sich die Spitze ohne adhärierenden Tropfen aus dieser ab, so daß auch hier eine Ablesung nicht nötig ist.

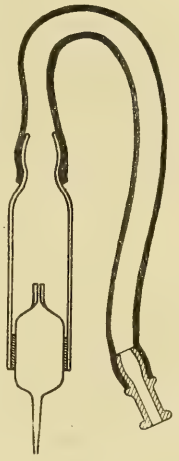

Abb. 1. Meßphiole: Instrument zu genauer und rascher Abmessung eines kleinen Flüssigkeitsvolumens.

Über die Genauigkeit der so vollzogenen Abmessung eines bestimmten Volumens geben folgende Kontrolluntersuchungen Aufschluß:

Von Kochsalzlösung, Serum und Blut wurde je 10 mal die Ausflußmenge in Milligramm genau gewogen:

a) Kochsalzlösung (z. B.):
g: 0,315; 0,315; 0,315; 0,315; 0,315; 0,315; 0,315; 0,315; 0,316; 0,317.

b) Tabelle:

Material	Mittelwert in mg	Spez. Gewicht	Volumen
Kochsalzlösung .	0,315	1,01242	0,311
Serum	0,322	1,030	0,311
Rinderblut . . .	0,326	1,0487	0,311

Das Volumen wurde berechnet, indem das Ausflußgewicht durch das spezifische Gewicht dividiert wurde. Das Resultat zeigt volle Übereinstimmung für die verschiedenen in Frage kommenden Flüssigkeiten.

Diese Kontrollbestimmungen durchgeführt zu haben ist auch deshalb von Interesse, weil man durch sie Anhaltspunkte darüber bekommt, ob bei der Entleerung das eine Mal mehr, das andere Mal weniger Flüssigkeit an den Innenwandungen der Ampulle haften bleibt. Aus den jeweiligen 10 Kontrollbestimmungen ergab sich, daß höchstens eine Differenz von 1—2 mg in Rechnung zu ziehen ist, was kaum 1% der Auslfußmenge bedeutet.

II. Viscosimeter.

Es wurde der Hesssche Apparat benützt, und zwar in der Ausführung, welche speziell für das Arbeiten im Laboratorium bestimmt ist. [Großes Modell[1])]. Wesentlich ist, daß dabei die Ablesung auf 1% genau vorgenommen werden kann und die Möglichkeit besteht, die Temperatur auf eine bestimmte Höhe einzustellen und konstant zu halten.

Durchführung der Versuche.

Zur Gewinnung des Serums wurde das Blut direkt vom geschlachteten Tier weg in Glasgefäße aufgefangen und in den Kühlraum gestellt. Nachdem der Koagulationsprozeß zu Ende gekommen war, erfolgte der Transport aus dem Schlachthof ins Institut, wo die Gefäße wieder in den Eisschrank kamen. Vor der Verwendung des abpipettierten Serums erfolgte noch Zentrifugierung zur Beseitigung sämtlicher allfälliger suspendierter Bestandteile, welche, sei es in Form von einzelnen Blutkörperchen oder Fibrinfäden, natürlich das Resultat erheblich hätten beeinflussen können. Insbesondere sind Fibrinfäden als Störungsquelle sehr gefährlich.

In andern Fällen wurde so vorgegangen, daß das Serum aus dem defibrinierten Blute durch Zentrifugieren isoliert wurde.

Zur Verwendung kam Serum von Rind, Schwein und Schaf.

Herstellung der Verdünnungsproben: Das Ziel verfolgend, die Abhängigkeit der Viscosität des Serums von der Konzentration der viscosimetrisch wirksamen Bestandteile zu untersuchen, wurden von verschiedenen Serumproben Verdünnungsreihen hergestellt. Bei der Bürettenmethode wurden 14 Glieder hergestellt (inklusive das unverdünnte Serum und die reine physiologische Kochsalzlösung, 0,95%). Bei den Endgliedern der Reihe wurden Stufen von 10 zu 10% gemacht, in der Mitte von 5 zu 5%, in der Meinung, die Kurvenpunkte in der Gegend der zu erwartenden stärksten Kurvenbiegung möglichst eng zu legen. Bei der Verwendung der Phiole, als dem exakteren Vorgehen, konnten natürlich nur ganzzahlige Verhältnisse für die Durchmischung der beiden Komponenten in Frage kommen. Es wurden Verdünnungen hergestellt im Verhältnis von $^1/_6$ bis $^6/_6$. (Unverdünntes Serum auf das Volumen der zustande gekommenen Mischung berechnet.)

Wo die Versuchstemperatur von 15° verschieden war, erfolgte Reduktion der Werte auf 15°. Es wurde dabei die Korrektur vorgenommen,

[1]) W. R. Hess, Viscosimeter mit Temperaturregulierung. Arch. f. d. ges. Physiol. 1920. Erhältlich bei E. Büchi, opt. Werkstätte, Bern. Preis 80 Franken.

entsprechend den in unserm Institut von Rothlin[1]) gemachten Feststellungen, daß bei Serum für jeden Grad über 15 die Viscosität um 0,005 abnimmt. Die Notwendigkeit der Korrektur ergibt sich aus der Vereinigung der verschiedenen Resultate in den Kurventabellen.

Die Eiweißbestimmung: Bei verschiedenen Serumproben ist die Viscositätsmessung durch eine Bestimmung des Eiweißgehaltes (auf dem Wege der Hitzekoagulation) ergänzt worden.

Resultate: Die gefundenen Werte sind in den nachstehenden Tabellen zusammengestellt und durch die Kurven in Abb. 2 illustriert:

Tabelle I.

Vollserum-prozente	Eiweiß-prozente	Viscosität bei 17,5° C	Viscosität korr. auf 15°
10	0,75	1,05	1,05
20	1,5	1,10	1,10
30	2,25	1,16	1,16
40	3,0	1,22	1,22
50	3,75	1,28	1,28
55	4,12	1,32	1,32
60	4,50	1,35	1,35
65	4,87	1,40	1,405
70	5,25	1,43	1,435
75	5,62	1,475	1,48
80	6,0	1,52	1,53
90	6,75	1,62	1,63
100	7,5	1,73	1,74

Tabelle II.

Vollserum-prozente	Eiweiß-prozente	Viscosität bei 20° C	Viscosität korr. auf 15°
10	0,83	1,07	1,07
20	1,66	1,13	1,13
30	2,49	1,20	1,205
40	3,32	1,27	1,28
50	4,15	1,36	1,37
55	4,56	1,41	1,42
60	4,98	1,46	1,47
70	5,81	1,55	1,56
75	6,23	1,60	1,615
80	6,65	1,66	1,68
90	7,48	1,80	1,82
100	8,30	1,93	1,95

Rinderserum (A) (Tab. I): Viscosität von Serumkochsalzmischungen in steigenden Eiweißkonzentrationen (es wurde nur der Eiweißgehalt des Vollserums direkt bestimmt, die übrigen Werte aus der Verdünnung berechnet).

Schweineserum (A) (Tab. II: Im übrigen vgl. Tab. I.

Tabelle III.

Vollserum-prozente	Eiweiß-prozente	Viscosität bei 25° C	Viscosität korr. auf 15°
10	0,8	1,06	1,06
20	1,6	1,12	1,13
30	2,4	1,18	1,19
40	3,2	1,25	1,265
50	4,0	1,33	1,35
60	4,8	1,43	1,45
70	5,6	1,52	1,55
75	6,0	1,57	1,60
80	6,4	1,62	1,65
90	7,2	1,73	1,77
100	8,0	1,87	1,91

Schweineserum (B): Im übrigen vgl. Tab. I.

Tabelle IV.

Vollserum-prozente	Eiweiß-prozente	Viscosität bei 27° C	Viscosität korr. auf 15°
10	0,7	1,05	1,05
20	1,4	1,10	1,11
30	2,1	1,15	1,16
40	2,8	1,20	1,21
50	3,5	1,26	1,275
55	3,85	1,29	1,31
60	4,2	1,33	1,35
65	4,55	1,36	1,38
70	4,9	1,39	1,41
75	5,25	1,42	1,445
80	5,6	1,47	1,50
90	6,3	1,55	1,58
100	7,0	1,64	1,68

Schafserum: Im übrigen vgl. Tab. I.

[1]) Rothlin: Einfluß der Temperatur auf die Viscosität des Blutes und dessen Komponenten. Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 179. 1920.

Tabelle V.

Mischungs verhältnis	Eiweiß- prozente	Viscosität bei 15° C
1/6	1,36	1,09
2/6	2,74	1,18
3/6	4,10	1,29
4/6	5,48	1,42
5/6	6,83	1,58
6/6	8,20	1,74

Tabelle VI.

Mischungs- verhältnis	Schwein Viscosität bei 15° C	Schaf Viscosität bei 15° C
1/6	1,10	1,10
2/6	1,22	1,20
3/6	1,36	1,31
4/6	1,52	1,44
5/6	1,71	1,60
6/6	1,96	1,78

Rinderserum (B). Im übrigen vgl. Tab. I. Schweine- und Schafserum.

Besprechung der Resultate.

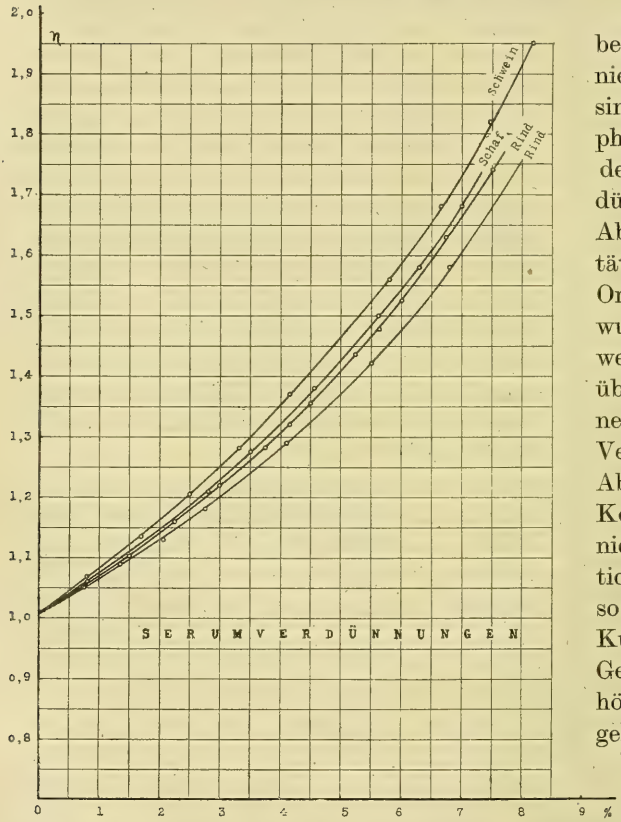

Abb. 2. Beziehung zwischen Viscosität und Eiweißgehalt der Sera von Rind, Schwein und Schaf. Beachtenswert ist, daß gleichen Eiweißkonzentrationen verschiedene Viscositätswerte zukommen.

Die in den Tabellen I, II, IV und V niedergelegten Werte sind in Abb. 2 graphisch verarbeitet, derart, daß der Verdünnungsgrad auf der Abszisse, der Viscositätswert auf der Ordinate abgetragen wurde. Wie wir sehen, weisen alle Kurven übereinstimmend einen leicht gebogenen Verlauf, mit nach der Abszisse gerichteter Konvexität, auf. Bei niedrigen Konzentrationen ist die Biegung so gering, daß die Kurve beinahe eine Gerade darstellt. Je höher der Eiweißgehalt ist, um so steiler wird die Kurve. Sämtliche Kurven weisen den gleichen Typus auf, der mit dem schon von Ulmer festgestellten gut übereinstimmt. Eine besondere Beachtung verdient die Tatsache, daß die Kurven der verschiedenen Ver-

dünnungsproben sich nicht decken, daß zu einer gegebenen absoluten Eiweißkonzentration nicht gleiche Viscositätswerte gehören. Es stimmt dies mit dem, was von Heyder[1]) und Rohrer[2]) gefunden und näher verfolgt worden ist. Dabei denken wir aber noch an die Möglichkeit, daß nichtkolloide Begleitsubstanzen mit im Spiele sein könnten, derart, daß durch sie der Zustand des wirksamen Eiweißes beeinflußt würde. Wissen wir doch durch die Untersuchungen von W. O. Pauli, H. Handowsky[3]) u. a. die Tatsache, daß schon minimale Zusätze von Säuren und Basen die Viscosität von Eiweißlösungen stark beeinflussen. Mit diesem Faktor muß, wie auch aus eigenen orientierenden Versuchen hervorgeht, in jedem Falle gerechnet werden, in welchem die Viscosität einer Lösung mit deren Eiweißgehalt in Beziehung gebracht wird.

In diesem Zusammenhang hat auch die Frage Interesse, ob vielleicht der CO_2- oder O_2-Gehalt sich viscosimetrisch (durch Beeinflussung der Plasmaeiweiße) geltend macht. Nach eigenen Versuchen und den Befunden früherer Autoren (Trumpp, Bachmann) ist dies nicht der Fall, d. h., wenn der Versuch so angestellt wird, daß man durch das bereits isolierte Serum CO_2 bzw. O_2 perlen läßt. (Wenn man mit defibriniertem Blute arbeitet und das Serum erst nachher abzentrifugiert, so liegen die Verhältnisse natürlich anders.)

Als Schlußfolgerung ist aus unsern Zahlen folgendes zu entnehmen:

1. Die Viscositätsbestimmung kann nur ein approximatives Maß für den Eiweißgehalt des Serums darstellen.

2. Die gleichzeitige Bestimmung des Eiweißgehaltes und der Viscosität eines Serums gibt Anhaltspunkte, welche uns entweder die Art des Serumeiweißes oder den durch Begleitsubstanzen beeinflußten Lösungszustand qualifizieren läßt.

Für das Erkennen einer gesetzmäßigen Zuordnung eines bestimmten Viscositätsindex der verschiedenen Tierarten ist unser Material zu klein. Die Verfolgung dieser Tatsache wäre aber nicht uninteressant. In bezug auf ihre klinische Bedeutung sei auf Nägeli[4]) verwiesen.

II. Die Bedeutung der Erythrocyten (R).

Daß den Formbestandteilen des Blutes ein Einfluß auf den Viscositätswert zukomme, ist schon von zahlreichen Autoren ausgesprochen worden; ich erwähne Jacobj, Beck, Botazzi, Weber und Watson, Koranji, Bence, Determann, W. R. Hess, Frei, Blunschy,

[1]) Heyder, loc. cit.

[2]) Rohrer, loc. cit.

[3]) H. Handowsky, Kolloid-Zeitschr. **7**, 268. 1910. Vgl. auch: W. Ostwald, Grundriß der Kolloidchemie. Steinkopf, Dresden 1911.

[4]) Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 3. Aufl. 1919.

Ulmer, Kottmann, Opitz, Breiter, Münzer und Adler. Grund zu dieser Auffassung war für die meisten dieser genannten Autoren infolge der — allerdings nicht unbedingten — Parallelität des Viscositätswertes und der R-Zahl gegeben.

Jacobj, Frei, Hess, Blunschy, Ulmer und Alder sind der Frage in systematischen, zum Teil experimentellen, zum Teil theoretischen Untersuchungen nähergetreten.

Jacobj hat in einem Vortrage von seinen Untersuchungen gesprochen, in dem entsprechenden Referate[1]) jedoch keine Zahlen angegeben, so daß seine Ergebnisse mir nicht zahlenmäßig bekannt sind.

Von seiner Methodik kann so viel erwähnt werden, daß er teils defibriniertes Blut verwendete, teils Blut, dem Blutegelextrakt zugesetzt war. Durch Zentrifugieren gewann er Serum, das er in bestimmten Verhältnissen dem eingeengten Blutkörperchenserum, bzw. Blutkörperchenplasmarest zusetzte, und so erkannte, daß mit der Vermehrung der R-Zahl die innere Reibung der Gemische schnell steigend zunimmt, während sie bei Verdünnung des normalen Blutes stetig abnehmend sich vermindert. Die Werte wurden in einer Kurve zur Darstellung gebracht, und diese, sagt Jacobj, weisen unter Berücksichtigung der Viscositätstabelle der Gummilösungen darauf hin, daß eine Steigerung der inneren Reibung des Blutes offenbar viel eher durch die corpusculären Elemente, wie durch die im Serum gelösten viscösen Bestandteile, geschweige denn durch kristalloide Körper bedingt werde, sofern letztere Substanzen nicht eine besondere Veränderung der corpusculären Elemente herbeiführen.

Analoge Versuche, wie die eben beschriebenen brachte W. Frei[2]) zur Durchführung. Dabei stellte er der Viscosität das prozentuale Volumen der Blutkörperchen gegenüber. Das letztere wurde an der Höhe des, bei einer Tourenzahl von 4000—5000, in 5 Minuten erhaltenen Sedimentes abgelesen.

Durch eine Zusammenstellung, welche das R-Volumen und die Viscosität des unveränderten Blutes enthält, erweist Frei einen außerordentlich engen Konnex beider Größen. In einem gewissen Bereich ist nämlich der Wert des Quotienten nur innerhalb enger Grenzen veränderlich, und zwar so, daß er mit steigender Viscosität selbst langsam stetig zunimmt. Dieser Zusammenhang ist so gesetzmäßig, daß Frei die Möglichkeit ins Auge faßt, aus der Viscosität direkt auf das R-Volumen zu schließen, unter Benützung der Formel:

$$\text{Volum-}\% = 2{,}5 \cdot \eta^2.$$

Die Gegenüberstellung der wirklich festgestellten und der berechneten Volumwerte spricht in der Tat für die Formel. Ihre theoretische Begründung ist aber zweifellos komplizierter als Frei annimmt, indem der Einfluß der Plasmaeiweiße eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielt.

Weiter systematische Untersuchungen sind unter der Leitung von W. R. Hess durch Blunschy[3]) ausgeführt worden.

Aus der Carotis eines Kaninchens wurde das Blut direkt in ein mit Hirudinlösung beschicktes, graduiertes Gläschen geleitet.

---

[1]) Jacobj, Zur Viscosität des Blutes. Referat in der Vereinsbeilage Nr. 8 der Dtsch. med. Wochenschr. 1901.

[2]) W. Frei, Physical-chemical investigations into south-african diseases. Report of the Gov. Vet. Bacteriologist 1907/8 Transvaal.

[3]) Blunschy, Beiträge zur Lehre der Viscosität des Blutes. Diss. Zürich 1908.

Die R-Zahl wurde bei einem Glied durch Auszählen festgestellt, bei den übrigen Proben durch Rechnung gemäß deren Verdünnungsgrad erhalten.

Die Resultate waren folgende:

Tabelle VII.

Arterielle Blutkörperchen (in NaCl-Lösung suspend.)	
Anzahl der R. in Millionen	Viscosität
NaCl-Lösg. allein	1,01
mit 1,61	1,30
mit **3,22**	1,78
mit 4,83	2,32
mit 6,44	3,18

Tabelle VIII.

Venöse Blutkörperchen (in NaCl-Lösung suspend.)	
Anzahl der R. in Millionen	Viscosität
NaCl-Lösg. ohne R.	1,01
mit 1,29	1,29
mit **2,58**	1,69
mit 3,87	2,20
mit 5,16	2,80

(Die fettgedruckten Zahlen sind ausgezählt worden.)

Analog durchgeführte Versuche an Menschenblut ergaben:

Tabelle IX.

Anzahl der R. in Millionen	Viscosität
Plasma ohne R	2,27
mit 1,654	2,87
mit 3,308	3,92
mit 4,962	6,25
mit 6,616	11,40

In einer dritten Versuchsreihe stellt Blunschy neben Kochsalzmischungen auch Mischungen von Blutkörperchen und Plasma her:

Tabelle X.

A. Verdünnung mit Plasma		B. Verdünnung mit Kochsalzlösung	
Anzahl der R. in Millionen	Viscosität	Anzahl der R. in Millionen	Viscosität
1. arterielles Blut			
0 (Plasma)	1,6	0 (Kochsalzlösg.)	1,01
2,315	2,4	2,317	1,4
4,63	3,9	4,633	2,8
6,177	6,04	6,177	4,15
7,72	8,6	7,722	6,0
2. venöses Blut			
0 (Plasma)	1,6	0 (Kochsalzlösg.)	1,01
4,35	3,83	4,353	2,8
7,22	8,6	7,221	5,6

Das Abmessen geschah in allen Fällen mittels einer feinen Stempelspritze, bei welcher der Zwischenraum zwischen zwei Teilstrichen einem Volumen von 0,025 ccm entsprach, somit Ablesungen bis 1% genau gestattete.

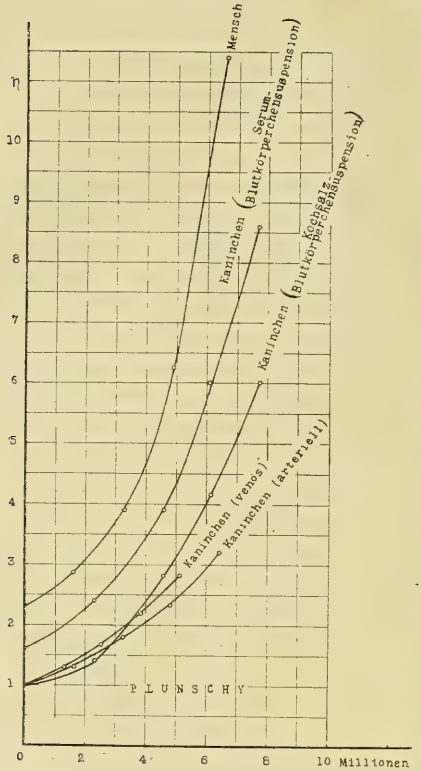

Abb. 3. Beziehung zwischen Blutkörperchengehalt (Millionen pro cmm) und Viscosität. Befunde von Blunschy an Mensch und Kaninchen.

Abb. 3 ist die graphische Darstellung von Blunschys experimentellen Resultaten.

Ulmer[1]), ebenfalls unter der Leitung von W. R. Hess arbeitend, hat Blunschys Versuche in dem Sinne weitergeführt, daß er nun speziell den Volumeneinfluß experimentell festzulegen suchte. Er trennte zu diesem Zwecke bei einer größeren Anzahl von Blutarten durch Zentrifugieren des defibrinierten Blutes die Blutkörperchen vom Serum. Von den beiden getrennten Komponenten wurden hernach nach bestimmten Volumverhältnissen wieder Mischungen hergestellt und die dabei zustande gekommenen Viscositätswerte gemessen. Die Resultate wurden in ein rechtwinkliges Koordinatensystem eingetragen, die Konzentrationswerte als Ordinaten, die dazugehörigen Viscositätswerte als Abszissen. Die zu einer einzelnen Blutprobe gehörigen Punkte unter sich verbunden ergaben je eine Kurve. Wegen des gleichartigen, annähernd parallelen Verlaufes der von den verschiedenen Blutproben gewonnenen Kurven gruppieren sich diese zu einer Kurvenschar. Aus dieser sind die nachstehend wiedergegebenen Zahlen graphisch interpoliert:

Tabelle XI.

R-gehalt in %	Viscosimetrische Werte der Mischungen bei verschiedenen Viscositäten			
0	1,5	2,0	2,5	3,0
10	1,75	2,31	2,85	3,37
20	2,10	2,69	3,25	3,81
30	2,53	3,16	3,78	4,35
40	3,10	3,80	4,42	5,06
50	3,85	4,70	5,35	6,07
60	4,97	5,87	6,67	7,44
70	6,80	7,85	8,84	9,80
80	10,56	11,65	12,67	13,65

[1]) Ulmer, Die Bestimmung des Volumens der roten Blutkörperchen auf viscosimetrischem Wege. Inaug.-Diss. Zürich 1908. Vgl. auch W. R. Hess, Über Relationen zwischen Blutbeschaffenheit und Hämodynamik. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen 3. Folge, **44**, 1. (Festschrift zur Eröffnung des gerichtl. med. Institutes.)

Im Zusammenhang mit diesen hier erwähnten experimentellen Arbeiten verfolgte W. R. Hess[1]) das Ziel, das Problem theoretisch zu fassen und zu einer mathematischen Formulierung der Beziehung zwischen R-Gehalt und Viscosität zu kommen. Nach der entwickelten Ableitung spielt neben dem Viscositätskoeffizienten des Plasmas diejenige Größe die entscheidende Rolle, welche die in der Volumeneinheit neben den Blutkörperchen vorhandene Plasmamenge mißt. Bezeichnet man den von den Blutkörperchen eingenommenen Raum mit K, so bleibt für die Flüssigkeit das Volumen $1—K$. Dem reziproken Wert dieses Ausdruckes soll sich theoretisch der η-Wert proportional verhalten.

$$\eta_s = \frac{\eta}{1 — K} .$$

ηs bezeichnet den Viscositätswert der Suspension, η denjenigen des Plasmas.

Der Vergleich von theoretisch berechneten mit den von Ulmer experimentell festgestellten η-Werten ergibt soweit Übereinstimmung, als sich bei der in mathematischen Formulierungen nicht zu umgehenden Vernachlässigungen einzelner Faktoren erwarten läßt. Als solche erwähnt Hess den Einfluß der Oberflächenbeschaffenheit der R., ihre Rotation und die ungleiche Verteilung im Querschnitt (zellfreie Randzone).

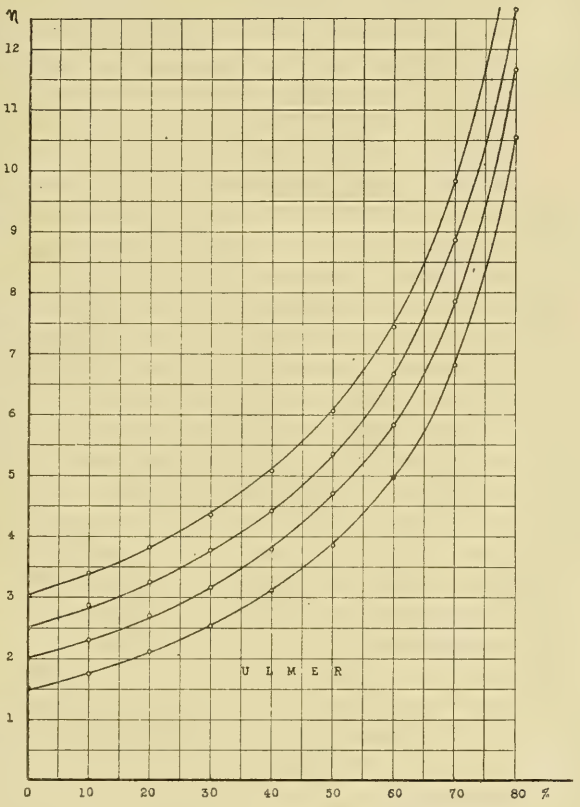

Abb. 4. Beziehung zwischen Viscosität und Gesamt-R-Volumen. Von Ulmer aus seinen experimentell gefundenen Werten interpretiert.

Einen weiteren Beitrag zu unserem Thema lieferte noch Alder[2]). Er ließ das aus Capillare oder Vene entnommene Blut unter Hirudinzusatz sedimentieren, pipettierte das Plasma ab, und verwendete es zur Verdünnung einer anderen Menge des gleichen Blutes. Von den verschiedenen Mischungen ermittelte er Volumen und Viscosität, ersteres nach dem Refraktionsverfahren.

Nach Alder ergeben dies Werte, graphisch dargestellt, Kurven, welche alle einander parallel verlaufen, und zwar „im Sinne einer Parabel". Diese letztere Bezugnahme auf die Form einer Parabel stimmt auf keinen Fall. Dagegen ist eine

[1]) W. R. Hess, Blutkörperchen und Viscosität, Pflügers Archiv Bd. 140, 354.

[2]) Alder, Viscosimetrische Blutkörperchenvolumbestimmung. Schw. Korr.-Bl. 1918, Nr. 42. — Weiteres siehe: W. R. Hess, Beiträge zur Theorie der Viscosität heterogener Systeme. Kolloid-Zeitschr. 1920.

annähernde Parallelität wie schon aus den Ulmerschen Werten hervorgeht (Vgl. S. 2) offenkundig. Im übrigen ist zu sagen, daß die experimentell bestimmten Kurvenpunkte sehr spärlich sind, sollen sie eine Gesetzmäßigkeit genügend sichern.

Endlich sei noch kurz auf Untersuchungen von Trumpp und Determann hingewiesen.

Determann[1]) machte das Blut durch wiederholtes Gefrieren und Wiederauftauenlassen lackfarben, wodurch die corpusculären Elemente zerstört wurden. Er fand das so lackfarben gemachte Blut viscöser, als das deckfarbene, wie das später Adam[2]) bestätigte. Zu dem gleichen Resultate gelangte Trumpp[3]) bei seinen hämolytischen Versuchen.

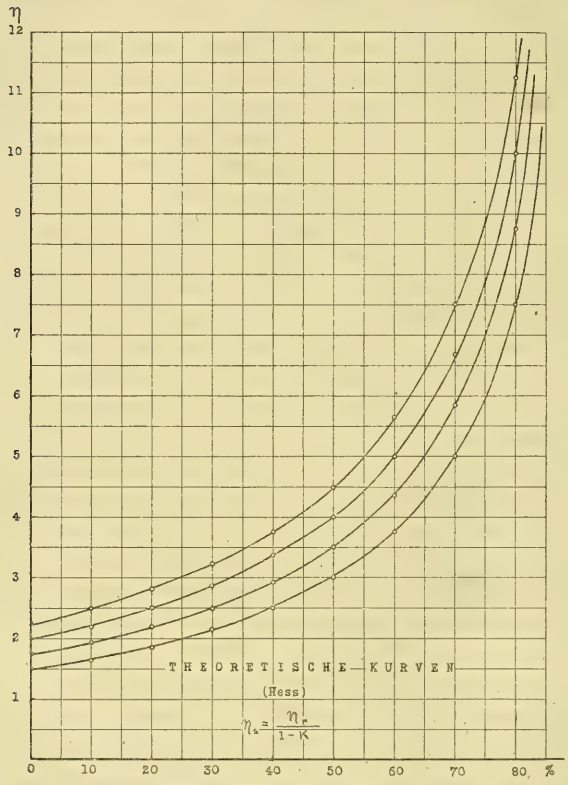

Abb. 5. Beziehung zwischen Viscosität und Gesamt-R-Volumen. Von Hess nach der Formel $\eta_s = \frac{\eta}{1-K}$ konstruiert.

Alle diese Versuche vermögen aber die Rolle der Blutkörperchen nicht zu klären; denn bei der hämolytischen Zerstörung derselben müssen zwei Momente in Betracht gezogen werden. Einmal verschwinden die corpusculären Elemente, andererseits gelangen durch den Blutkörperchenzerfall neue Produkte in das Plasma, und die vorher im Blutkörperchen enthaltenen Kolloide üben nun in ihrer gelösten Form eine total andere Wirkung aus, als bei ihrem Zusammenschluß zu festen, suspendierten Teilchen. Es ist somit ein Rückschluß auf die Bedeutung der unversehrten R. daraus nicht absehbar. Es ist nicht zu entscheiden, was auf den Wegfall der R., was auf das Hinzutreten der gelösten Zerfallsprodukte derselben zu beziehen ist.

Wenn wir die Resultate der vorstehend referierten Untersuchungen zusammenfassen, so ergibt sich folgendes Bild:

[1]) Determann, Zeitschr. f. klin. Medizin 1906, und die Viscosität des menschlichen Blutes. Wiesbaden 1910.

[2]) Adam, Zur Viscosität des Blutes. Zeitschr. f. klin. Medizin **68**, 1909.

[3]) Trumpp, Viskosimetrische Studien. Jahrb. f. Kinderheilk. **73**. 1911.

Die Blutkörperchen haben einen wesentlichen Einfluß auf die Blutviscosität. Bei einem bestimmten Dispersionsmittel entspricht einem höheren R-Gehalt auch ein höherer η-Wert. Diese Funktion tritt zu Tage, ob nun der R-Gehalt nach Anzahl oder im prozentualen Volumen gemessen wird. Der Einfluß ist kein additiver, sondern ein progressiver. Je höher Zahl oder Volumen, um so rascher erfolgt der Anstieg. Hierin stimmen die Resultate aller Autoren, welche die Frage systematisch untersucht hatten, überein. Was die absoluten Werte der angegebenen Daten anbetrifft, so decken sie sich jedoch nicht. Von den experimentell bestimmten Kurven ist diejenige Birchers am steilsten, diejenige Ulmers am langsamsten ansteigend, d. h. ein bestimmtes prozentuales Volumen ist nach Frei viscosimetrisch viel wirksamer als nach Ulmer. (S. Abb. 6.)

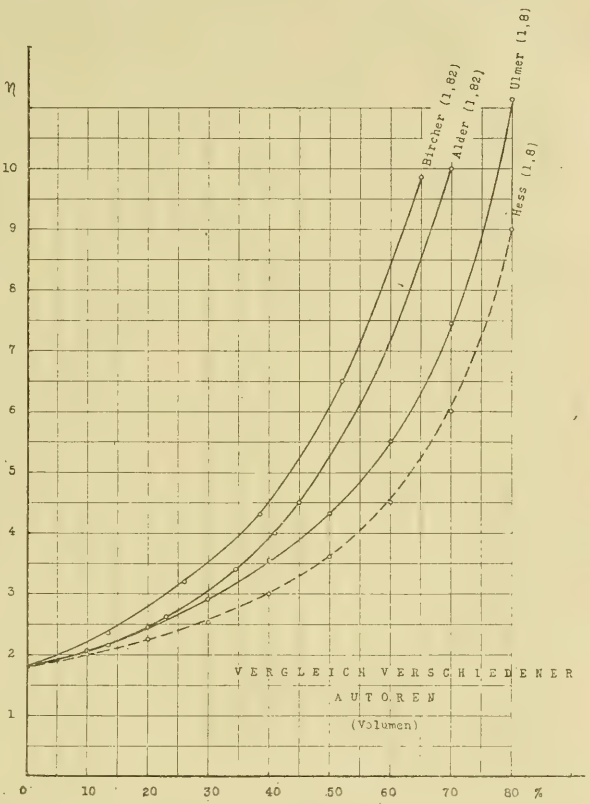

Abb. 6. Beziehung zwischen Viscosität und Gesamt-R-Volumen. Vergleich der experimentellen Werte verschiedener Autoren.

Als Beispiel seien die η-Werte der einzelnen Autoren für 40% R.-haltende Suspensionen angegeben, wobei die Suspensionsflüssigkeit (Serum) jedesmal eine Viscosität von 1,8 besitzt:

Tabelle XII.

Blutkörperchengehalt	40%	Ulmer	3,5
Serumviscosität	1,8	Alder	3,9
		Bircher	4,5

Auf die vermutliche Ursache der konstatierten Diskrepanz werden wir noch ausführlicher zu sprechen kommen. Vorerst genüge es, auf

dieselbe hingewiesen zu haben. In ihrer Existenz erkennen wir die Notwendigkeit, die vorhandenen experimentellen Resultate durch neue Untersuchungen zu ergänzen, bei denen wir ein spezielles Augenmerk auf die Volummessung zu richten haben.

Eigene Untersuchungen.

Beziehungen zwischen Viscosität und Zahl der roten Blutkörperchen.

Versuchsanordnung:

A. Apparate:

1. Viscosimeter, großes Modell, s. o.
2. Meßphiole, s. o.
3. Mischröhrchen (s. Abb. 7).

Um eine gute Durchmischung von Blutkörperchen und Verdünnungsflüssigkeit zu ermöglichen, wird das in Abb. 7 abgebildete Reagensröhrchen mit zwei Glasperlen beschickt. Ein sanftes Hin- und Herneigen bringt sie ins Rollen, und ohne Schaumbildung erfolgt eine gleichmäßige Durchmischung der Suspension, was natürlich vor jeder Viscositätsmessung unentbehrlich ist. Die Abbiegung am offenen Ende hat den Zweck, einen leichten Zugang zu den kleinen Blutquanten zu erhalten. Zur Verhinderung der Verdunstung sind die Röhrchen bis zum Momente der Probeentnahme durch paraffinierte Korkzapfen verschlossen. Diese Anordnung hat sich sehr bewährt.

Abb. 7. Mischröhrchen. Durch sanftes Hin- und Herrollen bewirken die Glaskugeln eine schaumfreie gute Durchmischung. Die Abbiegung des Röhrchens erleichtert die Entnahme der Proben.

4. Zentrifuge mit elektrischem Antrieb.
5. Zeiss-Thoma-Zählkammer.

B. Material:

Frisches defibriniertes Blut von Rind, Schwein und Schaf.

C. Untersuchungsgang:

Das aus dem Schlachthaus bezogene frische defibrinierte Blut kommt zur Abkühlung sofort in den Eisschrank. Die viscosimetrische Verarbeitung beginnt mit Filtration durch Wattefilter und Durchleiten von Sauerstoff bis zur vollen Arterialisierung. Wir halten diese Maßnahme deshalb für geboten, weil der Sauerstoff- resp. Kohlensäuregehalt keineswegs irrelevant ist, und wir danach trachten müssen, bei den verschiedenen Versuchen die für die Viscosität wesentlichen Faktoren möglichst gleichartig zu gestalten. Wir weisen auf diesen Punkt speziell hin, weil er von den meisten Autoren nicht genügend berücksichtigt worden ist.

Das so vorbehandelte Blut kommt in vier Zentrifugierröhrchen von 25 ccm, und wird bei einer mäßigen Tourenzahl zentrifugiert. (Ca. 2500 Touren pro Minute.) Nach 15 Minuten wird aus dem Röhrchen das Serum soweit abgehebert, als dies möglich ist, ohne vom Sedimente mitabzusaugen. Drei der Sediment haltenden Röhrchen bekommen Zusätze von 0,95 proz. Kochsalzlösung, und zwar in verschiedener Menge, dies in der Absicht, das zwischen den Blutkörperchen noch verbliebene Serum in verschiedenem Grade zu verdünnen. Nach erfolgter

Durchmischung der Sedimente mit der zugesetzten Kochsalzlösung wird wiederum zentrifugiert und die über dem Sedimente lagernde Flüssigkeit abgehebert. Dabei wird darauf geachtet, genau dasselbe Volumen zu entfernen, welches in der Verdünnungsflüssigkeit zugesetzt worden war.

Wir besitzen nun vier verschiedene Stammsuspensionen. In allen Röhrchen befindet sich dieselbe absolute Blutkörperchenmenge, und zwar ist der Prozentgehalt sehr hoch, weil es sich um ein Sediment handelt. Die Zwischenflüssigkeit ist in jedem Falle eine andere, entsprechend der verschiedenen Verdünnung nach dem ersten Zentrifugieren.

Im Weiteren wird nach dem Plane gehandelt, von jedem „Stamm" R-Mischungen von verschiedenem Gehalt herzustellen, wobei zur Verdünnung jedesmal diejenige Flüssigkeit verwendet wird, welche von dem betreffenden Sedimente zum zweiten Male abgehebert worden ist. Die Zusammensetzung dieser Flüssigkeit stimmt naturgemäß mit der Zwischenzellenflüssigkeit des betreffenden Stammes überein.

Die quantitativen Verhältnisse der Verdünnungen ergeben sich aus den nachstehend reproduzierten Tabellen und Kurven. Die Feststellung der R-Zahl ist durch mindestens zweimaliges Auszählen einer Probe geschehen. Aus dem Zählungsresultat der einen Probe ergibt sich die R-Zahl der übrigen zum gleichen Stamme gehörigen Verdünnungen durch Rechnung. In dem Falle, wo von Anfang an Sorge getragen war, daß alle Röhrchen dieselbe absolute R-Menge enthalten, konnte sich so die Auszählung auf eine Probe eines Stammes beschränken. In diesem letzteren Falle wurden 160 Felder ausgezählt; wo die einzelnen Stämme gesondert betrachtet werden mußten, 80 Felder.

Bei der Viscositätsmessung habe ich, wo immer möglich, bis zur Marke 1 angesogen; bei hohen Viscositäten konnte hingegen nur die halbe Einheitsstrecke benutzt werden. Die Temperatur ist in jedem Versuch genau auf 15° Celsius gehalten worden.

D. Die Resultate der so durchgeführten Untersuchungen sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt worden:

Die ersten zwei Kolonnen geben das Verhältnis der zur Mischung gelangten Volumina, einerseits des Sedimentes, andererseits der Zusatzflüssigkeit an, welche entsprechend dem Obengesagten, normales mit NaCl-Lösung verdünntes Serum ist (für jeden Stamm verschieden verdünnt). Aus der Zusammenstellung ist auch ersichtlich, welche Serien mit gleichem absolutem R-Gehalt der verschiedenen Stämme durchgearbeitet wurden, und bei welchen Serien jeder Stamm unabhängig vom anderen behandelt ist. Die zur Auszählung gekommenen Proben sind fettgedruckt.

Abkürzungen: Verhältnis Sedimentvolum zu Volum der Zusatzflüssigkeit $= Vs : Vz$.

Blutkörperchenzahl in Millionen pro mm^3 = R-Z.

Rind.

Tabelle XIII.

Rind A.

$V_s : V_z$		Stamm I		Stamm II		Stamm III		Stamm IV	
		R-Z	η	R-Z	η	R-Z	η	R-Z	η
0	6	0,00	1,62	0,00	1,33	0,00	1,26	0,00	1,05
1	5	**2,25**	2,01	1,65	1,59	2,25	1,59	2,50	1,375
2	4	4,50	2,67	**3,30**	1,95	**4,50**	2,16	**5,00**	1,91
3	3	6,75	3,54	4,95	2,39	6,75	2,87	7,50	2,72
4	2	9,00	4,61	6,60	2,90	9,00	3,84	10,00	3,80
5	1	11,25	6,25	8,25	3,69	11,25	5,13	12,50	5,35
6	0	13,50	8,91	9,90	4,61	13,50	7,49	15,00	9,02

Rind B.

V_s : V_z	R-Z	Stamm I	Stamm II	Stamm III	R-V
		η	η	η	
0 6	0,00	1,72	1,54	1,31	0,0
1 5	2,1	2,26	1,95	1,68	9,5
2 4	4,2	2,89	2,59	2,34	19,0
3 3	**6,3**	3,90	3,59	3,28	28,5
4 2	8,4	5,23	4,92	4,51	38,0
5 1	10,5	6,96	6,66	6,15	47,5
6 0	12,6	11,69	10,87	9,54	**56,5**

Rind C.

V_s : V_z	R-Z	Stamm I	Stamm II	Stamm III	R-V
		η	η	η	
0 6	0,0	1,68	1,33	1,23	0,0
1 5	1,9	2,05	1,67	1,51	9,5
2 4	3,8	2,66	2,22	2,00	19,0
3 3	5,7	3,46	2,97	2,66	28,5
4 2	**7,6**	4,43	3,82	3,59	38,0
5 1	9,5	5,95	5,23	4,82	47,5
6 0	11,4	9,24	7,90	6,18	**56,65**

Schwein.

Tabelle XIV.

Schwein A.

V_s : V_z	R-Z	Stamm I	Stamm II	Stamm III	R-V
		η	η	η	
0 6	0,0	1,82	1,31	1,20	0,0
1 5	2,6	2,36	1,86	1,74	13,0
2 4	5,2	3,13	2,52	2,40	26,0
3 3	**7,8**	4,30	3,49	3,36	39,0
4 2	10,4	6,50	4,92	4,61	52,0
5 1	13,0	9,85	7,60	7,05	65,0
6 0	15,6	20,90	16,80	15,75	**78,8**

Schwein B.

V_s : V_z	Stamm I			Stamm II			Stamm III		
	R-Z	η	R-V	R-Z	η	R-V	R-Z	η	R-V
0 6	0,0	1,93	0,0	0,0	1,24	0,0	0,0	1,10	0,0
1 5	2,7	2,44	12,6	2,4	1,58	11,2	2,15	1,38	10,1
2 4	**5,3**	3,28	25,3	**4,75**	2,10	22,5	**4,3**	1,79	20,2
3 3	8,0	4,41	38,0	7,0	2,79	33,8	6,4	2,36	30,4
4 2	10,6	6,05	50,6	9,4	3,69	45,0	8,5	2,87	40,5
5 1	13,3	9,24	63,3	11,75	5,08	56,2	10,6	3,90	50,6
6 0	16,0	19,3	**76,0**	14,0	9,24	**67,5**	12,7	5,44	**60,7**

Schwein C.

$V_s : V_z$	Stamm I		Stamm II		Stamm III		Stamm IV	
	η	R-Z	R-Z	η	R-Z	η	R-Z	η
0 7	0,0	1,93	0,0	1,59	0,0	1,21	0,0	1,05
1 6	1,9	2,41	1,5	1,90	1,5	1,505	1,55	1,28
2 5	**3,8**	3,08	**3,0**	2,36	3,0	1,90	3,1	1,64
3 4	5,7	3,96	4,5	2,94	**4,5**	2,36	4,66	2,13
4 3	7,65	5,02	6,0	3,57	6,0	2,93	**6,22**	2,70
5 2	9,55	6,98	7,5	4,35	7,5	3,54	7,77	3,36
6 1	11,7	10,75	9,0	5,95	9,0	4,72	9,33	4,56
7 0	13,4	20,50	10,5	8,20	10,5	6,76	10,58	6,56

Schaf.

Tabelle XV.

$V_s : V_z$	R-Z	Stamm I	Stamm II	Stamm III	R-V
		η	η	η	
0 6	0,0	1,74	1,475	1,40	0,0
1 5	3,7	2,20	1,90	1,79	10,5
2 4	**7,45**	2,97	2,56	2,46	21,0
3 3	11,2	4,10	3,69	3,49	31,5
4 2	14,9	5,54	5,13	4,89	42,0
5 1	18,6	7,59	6,97	6,58	52,5
6 0	22,3	11,60	9,85	9,05	**62,9**

Die oben aufgeführten Zahlenwerte sind zur Übersicht in der nebenstehenden Abb. 8 graphisch zu Kurven geordnet worden. In der kurvenmäßigen Reproduktion beschränken wir uns auf Tabelle 13 (Rind C). Die sieben weiteren Seriengruppen ergeben einen dermaßen übereinstimmenden Kurvenverlauf, daß die Darstellung nichts Neues bringen würde und wir diese unterlassen.

Aus jeder Kurvenschar ist es leicht, den Einfluß der Suspensionsflüssigkeit zu erkennen. Wir bestätigen die schon aus den Resultaten von Ulmer und von Alder hervorgehende annähernde Parallelität der Kurven.

Die Bedeutung der Blutkörperchen-Zahl drückt sich dadurch aus, daß mit zunehmender Zahl die Viscosität steigt, und zwar, wie

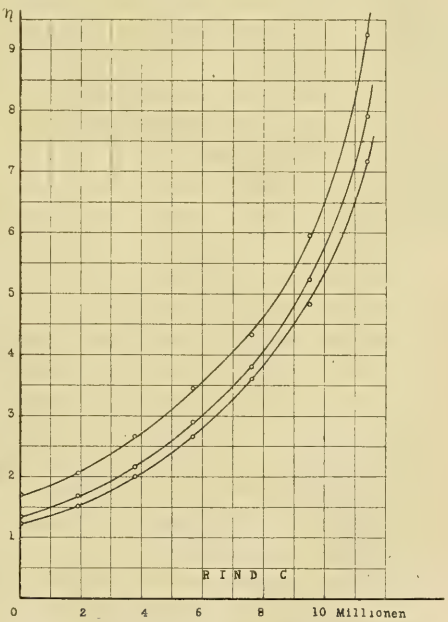

Abb. 8. Beziehung zwischen der Viscosität einerseits, der Blutkörperchenzahl und der Viscosität des suspendierenden Serums anderseits. Zu beachten ist der annähernde Parallelismus der Kurven.

das von Blunschy ausgeführt wurde, derart, daß der viscositätssteigernde Einfluß ein progressiver ist. Jeder neue Zuwachs drückt den Viscositätswert um so höher hinauf, je höher die Zahl der bereits in der Suspensionsflüssigkeit enthaltenen Elemente ist. Sehr beachtenswert ist die Tatsache, daß die verschiedenen Tieren zugehörigen Kurvenscharen nur in soweit übereinstimmen, daß wir überall denselben Kurventypus vorfinden. Es decken sich aber die Viscositätswerte der Mischungen, welche zu gleich viscösem Serum und zu gleicher R-Zahl gehören, nicht. Es geht das besonders klar aus Abb. 9, welche eine

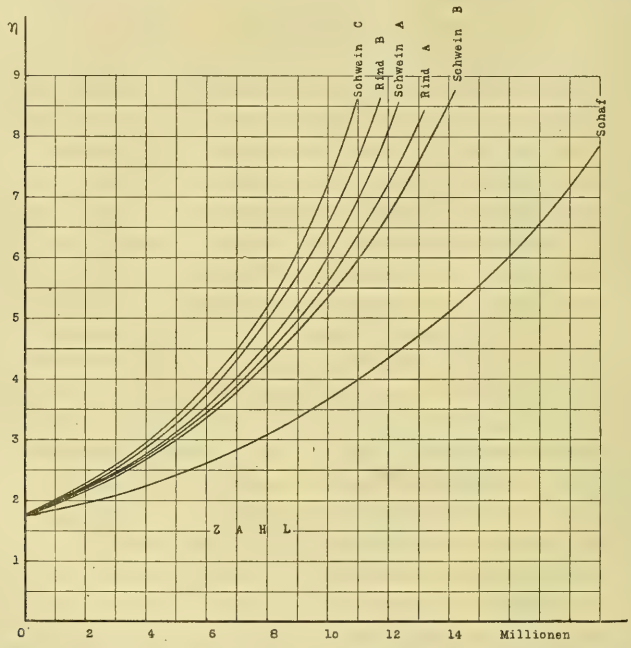

Abb. 9. Beziehung zwischen der Viscosität und der Anzahl der suspendierten Blutkörperchen. Vergleich verschiedener Individuen und verschiedener Tierarten. Man beachte die starke Streuung der Kurven.

Reihe von Kurven zusammengestellt enthält, hervor. Die Kurven sind so ausgewählt, daß die Serumviscosität in jedem Falle die gleiche ist. Wir konstatieren eine ziemlich breite Streuung der Kurven, so daß z. B. ein Blutkörperchengehalt von 10 Millionen bei einer Serumviscosität von 1,75 (R-Gehalt = 0) die Viscosität des Gemisches zwischen 3,75 (Schaf) und 7,25 (Schwein) schwankt.

Besonders eklatant ist der isolierte Verlauf der Kurve vom Schaf. Es fällt uns nicht schwer, diesen zu erklären. Es hängt dies zweifellos damit zusammen, daß das Schaf von den untersuchten Tierarten die kleinsten Blutkörperchen besitzt mit ca. 5 μ Durchmesser, während für

das Rind 5,6, für das Schwein 6,2 μ angegeben werden[1]). Für Rind und Schwein kommt allerdings dieser mittlere Größenunterschied in unsern Kurven nicht zum Ausdruck. Es mag dies damit zusammenhängen, daß individuelle Unterschiede in bezug auf die Größe bestehen, und auch damit, daß, wie wir noch hören werden, noch andere Faktoren wirksam sind.

Jedenfalls ergibt sich aus den referierten Untersuchungen eindeutig, daß die dem einzelnen Element zukommende Wirkung sehr verschieden sein kann, so daß der Gedanke, in der Viscositätsmessung einen Ersatz für die sehr viel Zeit raubende R-Zählung zu suchen, als prinzipiell verfehlt, abgelehnt werden muß.

Beziehung zwischen Viscosität und Volumen der roten Blutkörperchen.

Die Grundlage für die Beurteilung dieser Frage geben die Kurven, welche so konstruiert sind, daß bei der Abszisse der Prozentgehalt einer Mischprobe an roten Blutkörperchen, auf der Ordinate der zugehörige Viscositätswert abgetragen wird. (Als Beispiel s. Abb. 10.) Nach der Untersuchung früherer Autoren ist ein enger Konnex zwischen R-Volumen und Viscosität zu erwarten. (Ulmer, Alder, vgl. Seite 12 und 13). Alder[2]) hält diesen Konnex für so absolut, daß er den Vorschlag macht, direkt aus der Viscosität einer Suspension unter Einsetzung der Viscosität der Suspensionsflüssigkeit auf das prozentuale R-Volumen graphisch zu interpretieren. Im Prinzip ist dies durchaus im Bereich der Möglichkeit, hat doch Hess auf theoretischer Grundlage eine Formel entwickelt, welche den Einfluß der R als eine Funktion deren Gesamtvolumen darstellt.

Abb. 10. Beziehung zwischen Viscosität einerseits, Volumgehalt an R und Viscosität des suspendierenden Serums anderseits. Zu beachten ist auch hier der annähernde Parallelismus der Kurven.

[1]) Aus Ellenberger und Scheunert, Lehrbuch der Physiologie der Haussäugetiere, Aufl. 1910.

[2]) Alder, Viscosimetrische Bestimmung des Blutkörperchenvolumens. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte Nr. 42, 1918.

Betrachten wir nun Abb. 11, so erkennen wir fürs erste, daß die Sonderstellung der sich auf Schafblut beziehenden Kurve verschwunden ist. Diese Kurve hat sich zu den andern gesellt. Aber auch jetzt kommt eine volle Koinzidenz der einzelnen Kurven nicht zustande. Die Streuung ist zwar wesentlich kleiner als bei den R-Zahlkurven. Das Auseinanderweichen ist aber immer noch so groß, daß z. B. bei einem R-Gehalt von 50 % und übereinstimmend einer Viscosität des Serums von 1,75, das eine Mal eine Viscosität von 5,5 (Schwein B), das andere Mal eine Viscosität von 7,7 (Rind B) resultiert. Das sind Differenzen, welche einen direkten Rückschluß von der Viscosität auf das Volumen in der von Alder proponierten Weise als unzulässig erweisen. Die Ansprüche Alders gehen allerdings nicht so weit, daß er die Rechnung auf das Blut verschiedener Tierarten angewendet wissen will. Unsere Kurven zeigen aber auch für ein und dieselbe Tierart ein Auseinanderweichen (Schwein A und B). Zudem ist zu sagen, daß für pathologische Verhältnisse, und für die Anwendung auf solche ist der Aldersche Vorschlag berechnet, Differenzen in bezug auf Größe und Oberflächenbeschaffenheit der R vorausgesetzt werden können, welche die Streuung wesentlich vergrößern. Soll die Viscosimetrie zur Volumbestimmung herangezogen werden, so kann dies nur nach der Ulmerschen Methode geschehen, und zwar am besten in

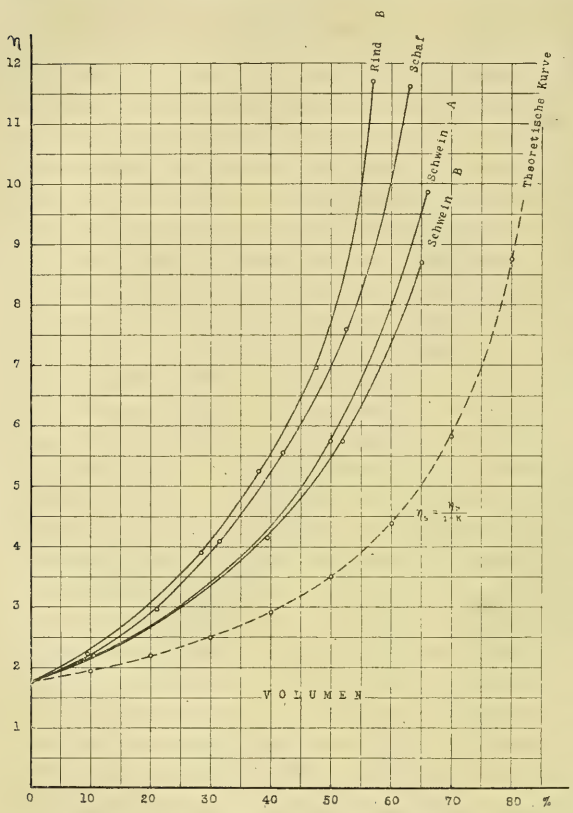

Abb. 11. Beziehung zwischen Viscosität und Gesamt-R-Volumen: Vergleich verschiedener Individuen und verschiedener Tierarten (Rind, Schwein, Schaf) mit der von Hess theoretisch konstruierten Kurve. Die Streuung ist geringer als bei Abb. 9, doch decken sich die Viscositätswerte, welche zu gleichen R-Volumen gehören, nicht.

der von uns modifizierten Form. Wir verweisen auf das letzte Kapitel dieser Arbeit. Es soll dies speziell zur neuesten Arbeit Alders über dieses Thema betont werden[1]).

Es würde großes Interesse bieten, an dieser Stelle noch näher auf die theoretische Seite der Frage einzugehen. Ich muß mich jedoch begnügen, auf die oben zitierte Arbeit von W. R. Hess[2]) zu verweisen.

III. Die Bestimmung des Blutkörperchengesamtvolumens.

Im vorstehenden Kapitel haben wir auf die Ulmersche Methode[3]) hingewiesen, welche den prozentualen Volumgehalt einer Blutprobe an R zu bestimmen gestattet. Diese angewendete Methode wollen wir hier noch genauer auseinandersetzen. Wir haben sie vom übrigen methodischen Teil deshalb getrennt, weil sie auch für sich allein Interesse hat.

Es hätten uns allerdings noch andere Methoden zur Verfügung gestanden, z. B. die Hämatokritmethode oder die Methode von Bence[4]), welche seither ohne Kenntnis der Arbeit Bences nochmals von Alder[5]) publiziert worden ist. Sie benützt den Brechungsexponenten als Indikator für die Berechnung des Plasmavolumens. Man geht dabei so vor, daß man erstens die Refraktion des vom unverdünnten Blute abgehobenen Serums bestimmt, und zweitens die Refraktion des Serums, welches von einem in bekanntem Verhältnis verdünnten Blute abgehebert worden war. Aus der Refraktionsdifferenz wird auf die Veränderung der Konzentration der gelösten Plasmaeiweiße geschlossen, welcher Schluß mit einer gewissen Reserve zulässig ist. Die Konzentrationsänderung des Plasmas läßt dann ohne Schwierigkeit das in dem zur Verdünnung gelangten Blute vorhandene Plasmavolumen berechnen.

Die Ulmersche Methode ist das Parallelstück dazu, nur daß dabei nicht die Refraktion, sondern die Viscosität als Indikator für die Konzentrationsänderung verwendet wird. Für uns war die Anwendung dieser Methode deshalb gegeben, weil wir dabei wieder dasselbe Instrument verwenden konnten, mit dem wir unsere übrigen Untersuchungen ausführten.

---

[1]) Alder, Volumbestimmung der roten Blutkörperchen. Zeitschr. f. klin. Medizin 1919.

[2]) W. R. Hess, Beitrag zur Theorie der Viscosität heterogener Systeme. Kolloidzeitschrift 1920.

[3]) Ulmer, Die Bestimmung des Blutkörperchenvolumens auf viscosimetrischem Wege. Inaug.-Diss. Zürich 1908.

[4]) Bence, Zentralbl. f. Physiol. **19**, 199. 1906.

[5]) Alder, Eine klinische Methode zur Blutkörperchenvolumbestimmung. Zeitschr. f. klin. Medizin **88**. 1919.

Das Vorgehen ist folgendes:

1. Es wird von dem der zu prüfenden Blutprobe zugehörenden Serum eine „Verdünnungskurve" hergestellt. Es ist das die Kurve, welche die den verschiedenen Verdünnungen zukommenden Viscositätswerte verbindet. Solche Kurven finden sich auf S. 8 reproduziert.

2. Von derselben Blutprobe nehmen wir ein bestimmtes Volumen und verdünnen dasselbe mit physiologischer Kochsalzlösung. Hernach wird zentrifugiert, und etwas von der über den Blutkörperchen lagernden klaren Flüssigkeitsschicht abgehebert und deren Viscosität bestimmt. Aus der Kurve läßt sich sofort auf die Verdünnung zurückschließen, welche das Serum erfahren hat. Sie ist bewirkt worden durch den Zusatz der Kochsalzlösung zum Gesamtblut. Dabei ist im Auge zu behalten, daß sich die zugesetzte Kochsalzlösung nur mit dem Serum mischt und sich nicht in dem von den Blutkörperchen eingenommenen Raum verteilen kann. So ergibt sich die Möglichkeit diesen Raum zu berechnen, nach der analogen Formel, wie sie im Benceschen Verfahren, nach dem Vorbild von Bleibtreu, angewendet wird.

Die Formel lautet:

$$V_s = V_k \cdot \frac{C'}{C - C'},$$

wobei V_s die zu berechnende Serummenge bedeutet, V_k das Volum der zur Verdünnung verwendeten Kochsalzlösung ist, C die Konzentration des unverdünnten Serums und C' diejenige des verdünnten darstellen.

Aus rechnerischen Gründen sind die Fehler dieser Methode am kleinsten, wenn das Volumen der verdünnenden Kochsalzlösung ungefähr gleich groß ist, wie das zu erwartende Serumvolumen, ferner, wenn der absolute Blutkörperchengehalt möglichst groß ist. Dies letztere deshalb, weil wir zum Schluß das Plasmavolumen vom Gesamtvolumen subtrahieren. Der Fehler in der Bestimmung des Plasmavolumens überträgt sich dabei in gleicher absoluter Größe auf das errechnete Blutkörperchenvolumen. Ist dieses klein, so macht dies natürlich prozentual viel mehr aus, als wenn das Volumen relativ groß ist.

Unter Einschätzung dieser Tatsache haben wir dem Ulmerschen Verfahren dahin eine Erweiterung gegeben, daß wir ihm als einen ersten Akt das Einengen der R vorausschicken. Vom klaren Serum wird dann eine genau gemessene Menge abgehebert, der an R bereicherte Rest im Ulmerschen Verfahren verarbeitet und zum Schluß das erhaltene R-Volumen auf das Ausgangsvolum der verarbeiteten Blutprobe bezogen. Diese Erweiterung bringt eine geringe Umständlichkeit mit sich, welche aber bei uns keine Rolle spielen durfte mit Rücksicht auf das Verlangen nach möglichst genauen Werten. Eine Beeinträchtigung der Genauigkeit, wie sie nach der Beanstandung des Ulmerschen Ver-

fahrens durch Alder (Zeitschr. f. klin. Medizin) zu erwarten wäre, fällt hier außer Diskussion, weil zu jeder einzelnen Blutprobe die Verdünnungskurve des zugehörigen Serums hergestellt wurde. Im übrigen können wir nach unsern Erfahrungen den Alderschen Einwand nicht bestätigen. Unsere verschiedenen Serumkurven weichen, wie wir gesehen haben, wohl auseinander, sie zeigen aber einen so übereinstimmenden Typus, daß sie zur Interpretation der Verdünnung sehr wohl geeignet erscheinen. Das Aufspalten der Alderschen Kurven I und II aus einem anfänglich gemeinsamen Verlauf ist nach meiner Ansicht einem Versuchsfehler zuzuschreiben.

Untersuchungen.

Apparatur:

1. Viscosimeter: „Großes Modell“ (s. 1. Kap.).
2. Meßphiole (s. 1. Kap.).
3. Elektrische Zentrifuge (mit ca. 2500 Touren pro Min.).

Durchführung der Versuche:

Von dem defibrinierten, mit Sauerstoff gesättigten Blute wird eine abgemessene Menge (Meßphiole) 15 Minuten zentrifugiert. Vom klaren Serum wird soviel als möglich abgehebert und genau gemessen. Dadurch ist auch das Volumen des R-reichen Restes bekannt. Sein Gehalt an Blutkörperchen ist bei der angegebenen Dauer des Zentrifugierens 60—80%, das zwischen ihnen liegende Serum beträgt also 20—40%. Von physiologischer Kochsalzlösung wird jetzt ein dieser Serummenge ungefähr entsprechendes Volumen (wiederum mit der Phiole gemessen) zugefügt. Nach guter Durchmischung erfolgt erneutes Zentrifugieren und Abhebern der klaren Flüssigkeit.

Zur η-Messung stehen uns zwei Sera zur Verfügung: Erstens das Vollserum, zweitens das mit Kochsalzlösung verdünnte Serum. Es handelt sich darum, die relative Konzentration des zweiten gegenüber dem ersten festzustellen.

Mit Vollserum und Kochsalzlösung werden einige Verdünnungen hergestellt, diese viscosimetrisch gemessen und aus den erhaltenen Werten eine Serumverdünnungskurve konstruiert.

Dann wird der Viscositätswert jener unbekannten Verdünnung ermittelt, derselbe auf der Kurve aufgesucht und seine Abszisse festgestellt, welche den Verdünnungsgrad angibt. Er wird auf das Vollserum = 100 bezogen und wird in der Formel mit C' bezeichnet gegenüber C als Konzentration des Vollserums.

Damit haben wir sämtliche zur Rechnung nötigen Daten gewonnen.

$$R = B - V_k \frac{C'}{C - C'}.$$

Haben wir in R das absolute Volumen der in B enthaltenen roten Blutkörperchen kennen gelernt, so ergibt sich der Prozentgehalt nach der Rechnung: $R\% = 100\ R/B$.

Im weiteren geben wir noch einige Einzelheiten, welche bei der Durchführung zu beachten sind:

a) Es werden gleichzeitig zwei Parallelbestimmungen durchgeführt, die eine mit einem kleineren, die andere mit einem größeren Zusatzvolumen Kochsalzlösung (V_k). Infolge der stärkeren Verdünnung werden im zweiten Falle kleinere Viscositätswerte resp. Konzentrationswerte erhalten. Die Daten in die Formel eingesetzt müssen selbstverständlich beidemal dasselbe Resultat ergeben.

b) Zur Konstruktion der Kurve genügen 6 Kurvenpunkte, da ihr Verlauf ein flacher und stetiger ist. Die Abszisse ist so zu wählen, daß 10 Vollserumprozente einer Ordinatenstrecke von 0,1 der η-Einheit entsprechen. Dann erhält die Kurve eine Steigung von ca. 45°, wobei der graphischen Interpretation die kleinsten Fehler anhaften.

Es soll speziell erwähnt werden, daß bei diesem Verfahren eine Bezugnahme auf den absoluten Eiweißgehalt unnötig ist, da es sich nur um die Bestimmung des Verdünnungsgrades handelt.

Daten und Rechnung zur Bestimmung des Blutkörperchenvolumens bei verschiedenen Blutproben.

Rind B.

1. Verdünnung des isolierten Serums:

Mischungsverhältnis: Serum/Kochsalzlösung	1/6	2/6	3/6	4/6	5/6	6/6
Zugehörige η-Werte	1,09	1,19	1,30	1,42	1,56	1,72

2. Verdünnung der eingeengten Blutprobe:

Mischungsverhältnis: Blut/NaCl-Lösung	20/6	20/2
η des zugehörigen Mischserums	1,36	1,54

3. Berechnung:

Gehalt des Mischserums an Reinserum (aus 1 und 2 interpretiert)	59,0%	81,5%
$R = B - V_k \frac{C'}{C-C'}$	$= 20 - 6 \cdot 59/41$	$20 - 2 \cdot 81{,}5/18{,}5$
	$= 11{,}37$	$11{,}2$
R % = 100 R/B	= **57**	**56**

Rind C.

1. Verdünnung des isolierten Serums:

Mischungsverhältnis: Serum/NaCl-Lösung	1/6	2/6	3/6	4/6	5/6	6/6
η des zugehörigen Mischserums	1,085	1,18	1,28	1,39	1,52	1,72

2. Verdünnung der eingeengten Blutprobe:

Mischungsverhältnis: Blut/NaCl-Lösung	5/3	10/3
η des zugehörigen Mischserums	1,23	1,34

3. Berechnung:

Gehalt des Mischserums an Reinserum (aus 1 und 2 ber.)	42,0%	59,0%
$R = B - V_k \frac{C'}{C-C'}$	$= 5 - 3 \cdot 42/58$	$10 - 3 \cdot 59/41$
	$= 2{,}825$	$5{,}68$
R % = 100 R/B	= **56,5**	**56,8**

In analoger Weise wurden die in Tab. 16 zusammengestellten Werte erhalten. Der Vergleich der zur selben Blutprobe gehörenden Einzelwerte, wie sie bei doppelter (in einem Fall bei dreifacher Bestimmung) erhalten worden sind, gibt Anhaltspunkte zur Beurteilung der Konstanz der mit der angewendeten Methode erreichbaren Resultate.

Tabelle XVI.

Untersuchtes Tierblut:	Volumprozente an roten Blutkörperchen				
	des eingeengten Blutes				für das frische Blut berechnet
	Einzelwerte der Doppelbestimmung			Mittelwert	Mittelwert
Rind B . .	56,0		57,0	56,5	36,0
Rind C . .	56,5		56,8	56,65	35,0
Schwein A .	78,6		79,0	78,8	42,0
Schwein B .	78,0	76,3	75,5	76,6	40,0
Schaf . . .	64,5		61,3	62,9	37,0

Die Durchsicht der in Tabelle 16 zusammengestellten Schlußresultate der Volumbestimmung gibt uns Anhaltspunkte über die Genauigkeit der angewendeten Methode. Bei der Beurteilung der Differenzen, welche die zu einer einzelnen Blutprobe gehörenden Werte aufweisen, ist in Betracht zu ziehen, daß die Werte zum Teil unter sehr verschiedenen Bedingungen bestimmt worden sind.

Es ist speziell im Auge zu behalten, daß für alle Verdünnungsmethoden (Bleibtreu, Bence, Ulmer, Alder) dieselben Fehlermöglichkeiten in Frage kommen, gleichviel, welcher Indikator benützt wird, ob der absolute Eiweißgehalt, ob die Refraktion oder die Viscosität. Ein Unterschied wird durch die Ablesungsgenauigkeit der verwendeten Instrumente hineingetragen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß ein prinzipieller Fehler der Verdünnungsmethode darin liegt, daß an der Blutkörperchenoberfläche eine Verdichtung des Eiweißes durch Adsorption eintritt. Auf die theoretische Behandlung dieser Möglichkeit sei hier nicht eingegangen.

Daß sich die Fehler der Volumbestimmung auf unsere Resultate im vorhergehenden Kapitel über die Abhängigkeit der Viscosität vom absoluten Blutkörperchenvolumen übertragen, ist selbstverständlich und soll aber speziell noch erwähnt werden.

Die vorstehende Arbeit ist auf Anregung und unter Leitung von Prof. W. R. Hess entstanden. Für die mir geliehene Unterstützung spreche ich an dieser Stelle meinen Dank aus.

Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Stoffe mit spezifischer Wirkung.

III. Mitteilung.

Von

Emil Abderhalden und Ernst Gellhorn.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Halle a. S.)

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. März 1920).

Der eine von uns (Abderhalden) hat den Nachweis erbracht, daß eine Reihe von Drüsen mit sogenannter innerer Sekretion auch dann noch eine spezifische Wirkung erkennen lässt, wenn die zusammengesetzten Bestandteile der Gewebe vollständig in ihre Bausteine zerlegt sind[1]). So ließ sich z. B. der charakteristische Einfluß von Schilddrüsensubstanz auf das Wachstum und die Entwicklung von Kaulquappen ebenfalls erreichen, wenn vollständig abgebaute Schilddrüse zur Verwendung kam. Das gleiche war der Fall bei Verwendung von nicht abgebauter und abgebauter Thymusdrüse. Nicht so scharf waren die entsprechenden Ergebnisse bei der Anwendung anderer Organe, weil in diesen Fällen auch mit den nicht abgebauten Organen keine so charakteristischen Veränderungen zu beobachten waren. Diese Forschungen sind nach mehrfacher Richtung von Bedeutung. Einmal zeigen sie, daß die sogenannten Inkretstoffe nicht, wie man bis vor kurzem angenommen hat, hochmolekulare Produkte sein können, es muß sich vielmehr um einfacher gebaute Stoffe handeln. Jedenfalls sind die wirksamen Inkretstoffe dialysierbar. Diese Feststellung belebt die Hoffnung von neuem, einzelner Inkretstoffe in reinem Zustande habhaft zu werden. Bis jetzt ist eigentlich nur das Adrenalin ein wohl definierter Inkretstoff. Vielleicht kommen noch einige andere Substanzen, wie Cholin, hinzu. Ein weiterer Fortschritt für das ganze Problem über die Wirkungen der von den einzelnen Organen hervorgebrachten Inkretstoffe liegt in der Möglichkeit, die Inkrete verschiedener Organe in beliebigem Mengenverhältnis gemischt auf ihre Wirkung zu prüfen. Es spricht außerordentlich viel dafür, daß jeweilen nicht ein einzelner Stoff das wirksame Prinzip darstellt, vielmehr dürften stets mehrere Substanzen zusammenwirken. Es ist leicht möglich, daß die Wirkung eines Inkretes erst durch diejenige eines zweiten Inkretstoffes auf die volle Höhe gebracht wird, ja vielleicht finden nicht nur quantitative sondern auch qualitative Beeinflussungen statt.

[1]) Dieses Archiv, **162**, 99 (1915); **176**, 236 (1919).

Das Studium der Inkretwirkungen wird solange mit Unklarheiten zu kämpfen haben, bis es gelungen sein wird, einzelne Inkretstoffe in reinem Zustande zu isolieren. Man wird sie dann einzeln und ferner in Gemengen auf ihre Wirkung auf ganz bestimmte Organe und bestimmte Organfunktionen prüfen können. Auf diesem Weg wird es möglich sein, vollständige Klarheit über die Bedeutung jedes einzelnen Inkretstoffes zu erlangen. Gewiß werden sich bei diesem Studium auch Resultate von praktischer Bedeutung ergeben. Es eröffnet sich die Möglichkeit, festzustellen, welcher Art die Störungen sind, wenn ein bestimmtes Organ Veränderungen zeigt. Die bloße Annahme von verminderter oder vermehrter Inkretion besagt noch wenig. Ebenso ist der Begriff der Dysfunktion ein noch recht problematischer. Es besteht die Möglichkeit, daß sämtliche Inkretstoffe in einem Organ in vermehrtem oder vermindertem Maße gebildet werden, es ist aber auch möglich, daß nur ein Stoff in der Menge von der Norm abweicht. Schon ein solches Vorkommnis müßte zu einer Dysfunktion führen. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß Stoffe von anderer Zusammensetzung gebildet werden, doch ist eine derartige Störung nicht gerade sehr wahrscheinlich.

Da nun die Inkretstoffe ohne Zweifel nur in sehr geringer Menge gebildet werden, ist es außerordentlich schwer, ihrer habhaft zu werden. Wir kennen leider von ihnen meist nur die Wirkung, bzw. wir schließen auf bestimmte Inkretstoffe, weil bei ihrem Fehlen bestimmte Ausfallserscheinungen zu beobachten sind. Wir sind auf diesem Forschungsgebiet nicht besser daran, als bei der Frage nach der Natur der Fermente. Auch hier schließen wir aus bestimmten Wirkungen auf bestimmt wirkende Stoffe. Wir kennen ihre Natur nicht. Wir können nur Vermutungen über ihr Wesen aufstellen. Um einzelne von bestimmten Organen gebildete Stoffe mit spezifischer Wirkung gewinnen zu können, haben wir uns den gleichen Plan vorgelegt, der von dem einen von uns (Abderhalden) auch für die Auffindung spezifisch wirkender Nutramine entworfen und in Angriff genommen worden ist. Es soll der Versuch gemacht werden, aus Organen mit den verschiedensten Lösungsmitteln Stoffe zu isolieren, die typische Wirkungen zeigen. Einerseits sollen frische Organe, ferner ihre Preßsäfte und ferner Extrakte aus den ersteren und den letzteren zur Anwendung kommen. Auf der anderen Seite ist geplant, Organe stufenweise abzubauen und zu versuchen, mit Lösungsmitteln bestimmte Stoffe zu isolieren. Es handelt sich also um ein Suchen. Gelingt es, durch irgendein Lösungsmittel einen Stoff mit spezifischer Wirkung zu isolieren, dann lohnt es sich, das betreffende Lösungsmittel zur Extraktion größerer Mengen des betreffenden Organes zu verwenden, und das so angereicherte Material chemisch weiter zu trennen. Notwendig ist dabei, daß als Wegleitung möglichst viele

streng spezifische Wirkungen bekannt werden. Nur so kann es gelingen, auf diesem Gebiet vorwärts zu kommen. Man muß immer wieder in der Lage sein, zu prüfen, ob ein bestimmtes Lösungs- oder auch Fällungsmittel das wirksame Prinzip mitgenommen hat oder nicht.

Wir haben uns deshalb die Aufgabe gestellt, auf möglichst breiter Grundlage nach spezifischen Wirkungen von Organen zu suchen. Es ist uns wohl bekannt, daß schon mancherlei Vorarbeiten vorhanden sind. Wir werden auf die Literatur bei den einzelnen Problemen zurückkommen. Wir haben zunächst die Wirkung fermentativ abgebauter Organe mit innerer Sekretion auf die Pupillenweite, ferner auf das überlebende Herz, ferner das Löwesche Herzstreifenpräparat, ferner auf Arterien, dann auf die Ösophagus- und Magenmuskulatur usw. untersucht. Es sei zunächst über diejenigen Versuche berichtet, die mit tief abgebauten Organen (sogenannten Optonen[1])) auf die Pupillenweite und ferner auf das Herz ausgeführt worden sind.

Um allen Mißverständnissen vorzubeugen, sei noch besonders hervorgehoben, daß selbstverständlich nicht bewiesen ist, daß ein bestimmtes Gewebe einen Stoff bzw. mehrere Stoffe von bestimmter Wirkung hervorbringt, wenn es glückt, durch bestimmte Eingriffe solche Substanzen nachzuweisen. Es könnte sein, daß erst Umwandlungen notwendig sind, um die betreffenden Stoffe mit der festgestellten Wirkung zu erzeugen. Gelingt es, durch Abbau von zusammengesetzten Körpern spezifisch wirkende Produkte hervorzubringen, dann besteht immerhin die Möglichkeit, daß auch in den Zellen die wirksamen Prinzipien durch einen entsprechenden Vorgang in Freiheit gesetzt werden, um dann ihre Wirkung zu entfalten. Auf jeden Fall muß in gründlichster Weise nachgeprüft werden, ob ein in bestimmter Richtung wirksam erwiesenes Produkt von dem betreffenden Organ, aus dem es gewonnen worden ist, auch im Körper unter normalen Verhältnissen zur Verfügung gestellt wird.

A. Versuche an enucleierten Froschaugen.

Wir haben die Versuche nach den beobachteten Wirkungen in 4 Gruppen zusammengestellt.

1. Versuche mit miotisch wirkenden Optonen.

Dahin gehört das Opton aus Hypophyse, ferner dasjenige aus Schilddrüse. Das letztere ist weniger wirksam. Interessanterweise wird die Adrenalin-Mydriasis sowohl durch Hypophysenopton als auch durch Schilddrüsenopton stark beeinflußt. Die Vorbehandlung des Auges mit 3 proz. Hypophysenopton verhindert die maximale Mydriasis durch

[1]) Vgl. bzgl. der Herstellung der Optone: E. Abderhalden, Dieses Archiv **162**, 100. 1915. — Die Herstellung der Optone hat die Firma E. Merck, Darmstadt, übernommen.

Adrenalin; das Schilddrüsenopton vermag dagegen in 5 proz. Lösung die Adrenalinmydriasis nur zu verzögern, während erst die Vorbehandlung mit 10 proz. Thyreoideaopton eine Herabsetzung der Adrenalinmydriasis zur Folge hat.

2. Versuche mit mydriatisch wirkenden Optonen.

Pupillenerweiterung erzeugt das Opton aus Corpus luteum, auch Testisopton erweist sich als Mydriadicum und ebenso Thymusopton.

3. Versuche mit nur indirekt wirksamen Optonen.

Ganz besonders interessant ist die Beobachtung, daß Optone, die an und für sich auf die Pupille scheinbar gar keine Wirkung haben, eine solche zeigen, wenn ihr Einfluß an Augen geprüft wird, die mit Adrenalin behandelt werden. So zeigen Optone aus dem Vorderlappen der Hypophyse keine Wirkung auf die Pupillenweite, jedoch zeigt ein mit Hypophysenvorderlappenopton vorbehandeltes Auge beim Zusatz von Adrenalin eine wesentlich stärkere Mydriasis als das Kontrollauge. Beim Ovarialopton konnte eine mydriatische Wirkung erst dadurch manifest gemacht werden, daß es, wie unten mitgeteilt, mit miotisch wirkenden Optonen zusammen angewendet wurde.

Endlich haben wir 4. verschieden wirkende Optone angewandt, um gewissermaßen die Folgen des Wettstreites der Wirkungen beobachten zu können. Die Ergebnisse sind in der Zusammenstellung S. 44ff. niedergelegt.

Methodik.

Bei der Enucleation der Bulbi wurde sorgfältig die Berührung mit dem Hautsekret des Frosches vermieden. Auf die Bulbi wurde dann Ringersche Flüssigkeit aufgetropft. Waren die Pupillen weit, so wurden die Bulbi einer 10—20 Minuten dauernden Belichtung ausgesetzt. Nach dieser Zeit wurde noch etwa 15 Minuten bis zum Beginn des Versuches gewartet, da auch einige Zeit nach der Belichtung noch spontane Verengerung der Pupille beobachtet wurde. Bei engen und mittelweiten Pupillen unterblieb die Belichtung. Es wurde jedoch mit den Versuchen niemals früher als 30 Minuten nach der Enucleation begonnen, da die häufig nach der Enucleation auftretende Unruhe der Pupille, auf die besonders Kahn[1]) aufmerksam gemacht hat, dann abgeklungen ist. Augenpaare mit ungleichen Pupillen wurden zu den Versuchen nicht verwendet. Während des Versuches waren die Augen stets in gleicher Weise dem diffusen Tageslicht ausgesetzt. Anfangs wurden die Versuche so angestellt, daß die ganze Pupille bei zwanzigfacher Vergrößerung mit dem Zeißschen Zeichenapparat gezeichnet wurde. Später erwies es sich als praktischer, die Größe der Pupille

[1]) R. H. Kahn, Dieses Archiv **128**, 524ff. 1909.

durch die Länge ihres horizontalen und vertikalen Durchmessers mit dem Zeichenapparat zu messen. Nach dem Versuche wurde die Länge der gezeichneten Durchmesser gemessen und durch Division durch 20 die wirkliche Größe der Pupillendurchmesser in Millimetern erhalten. Gegenüber den bisher üblichen Schätzungen der Erweiterung der Pupille durch ein oder mehrere Pluszeichen[1]) erlaubt das von uns angewandte, messende Verfahren, auch geringe Änderungen der Pupillenweite mit Sicherheit festzustellen.

1. Versuche mit miotisch wirkenden Optonen.

Aus Tab. I geht hervor, daß 6proz. Hypophysenopton deutlich miotisch wirkt. Die Miosis setzt in geringem Maße bereits eine Minute nach Anwendung des Hypophysenoptons ein, erreicht aber erst nach 22 bzw. 37 Minuten den höchsten Grad. Das in Ringerscher Lösung befindliche Kontrollauge bleibt unverändert. In 3proz. Lösung zeigt das Hypophysenopton keine deutlich verengernde Wirkung auf die Pupille; denn auch die Größe der Pupille des Kontrollauges nimmt als Folge der voraufgegangenen Belichtung an Weite etwas ab. Die verengernde Wirkung des Hypophysenoptons läßt sich aber noch daraus erkennen, daß bei Einwirkung von Adrenalin $^1/_{100\,000}$ das mit Hypophysenopton vorbehandelte Auge nur eine geringe Mydriasis zeigt, während das Kontrollauge eine maximale Mydriasis aufweist (Tab. II).

Thyreoideaopton bewirkt in 10proz. Lösung eine geringe Miosis, wie aus Tab. III hervorgeht. Bei Anwendung von Adrenalin $^1/_{100\,000}$ wird die Adrenalinmydriasis stark herabgesetzt. 5 proz. Thyreoideaopton (Tab. IV) verursacht keine Verengerung — die Kontrolle verengt sich nämlich in gleichem Maße —; die Adrenalinmydriasis wird aber im Vergleich zum Kontrollauge wesentlich verzögert; denn während das Kontrollauge bereits 17 Minuten später eine deutliche Erweiterung zeigt, tritt diese an dem Versuchsauge erst 25 Minuten nach der Adrenalinapplikation auf. Auch im weiteren Verlaufe des Versuches geht die Erweiterung der Pupille durch Adrenalin langsamer als an dem Kontrollauge vor sich. Am Schluß des Versuches zeigen jedoch beide Augen eine maximale Mydriasis. In Tab. V ist in gleicher Weise die Wirkung des 5proz. Thyreoideaoptons auf den Verlauf der Adrenalinmydriasis zu erkennen.

Das Hypophysenopton ist also das stärkere Mioticum; denn eine Vorbehandlung mit einer 3proz. Lösung verhindert noch die maximale Mydriasis durch Adrenalin $^1/_{100\,000}$, während die Vorbehandlung mit 5proz. Thyreoideaopton nur die Adrenalinmydriasis verzögert, ohne sie zu verringern.

[1]) Kepinow, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **67**, 265. 1912.

2. Versuche mit mydriatisch wirkenden Optonen.

Corpus luteum-Opton ist in 6proz. Lösung ein sehr starkes Mydriaticum. Denn es bewirkt bereits nach wenigen Minuten (in Tab. VI nach 7 Minuten, in Tab. VII nach 15 Minuten) Pupillenerweiterung, die in kurzer Zeit zu einer maximalen Mydriasis führt. Diese bleibt unverändert bestehen, wie aus Tab. VII hervorgeht.

Auch das Testisopton erweist sich in 10proz. und 6proz. Lösung als ein wirksames Mydriaticum (Tab. VIII und IX). Die Mydriasis ist jedoch keine maximale. Sie kann, wie der Versuch in Tab. VIII zeigt, durch Ringersche Lösung nur in geringem Maße rückgängig gemacht werden, wenn sie durch 10 proz, Testisopton hervorgerufen worden war. In 6proz. Lösung wirkt das Testisopton etwa ebenso stark mydriatisch wie in 10proz. Lösung, die Mydriasis geht aber spontan fast vollständig zurück.

In gleicher Weise ruft auch das 6proz. Thymusopton eine mäßig starke Mydriasis hervor (Tab. X und XI). Diese geht, wie Tab. XI zeigt, nur langsam und in geringem Grade spontan zurück. Eine maximale Mydriasis läßt sich aber auch mit Thymusopton nicht erzielen.

3. Versuche mit nur indirekt wirksamen Optonen.

Ein nur aus dem Vorderlappen der Hypophyse dargestelltes Opton (4%) zeigt (Tab. XII) keine Wirkung auf die Pupillenweite, da auch das Kontrollauge sich in gleichem Maße verengt, ein Vorgang, der wohl durch die voraufgegangene Belichtung verursacht sein dürfte. Daß aber auch in dem Hypophysenvorderlappen eine auf die Pupillenweite wirksame Substanz vorhanden ist, die vielleicht nur infolge der zu geringen Konzentration des verwendeten Optons keinen direkten Erfolg zeigt, geht aus dem in Tab. XIII wiedergegebenen Versuche hervor. Hier zeigt sich nämlich, daß ein mit Hypophysenvorderlappenopton während 20 Minuten vorbehandeltes Auge die Adrenalinmydriasis wesentlich verstärkt, obwohl es selbst am Auge unwirksam ist. Während Adrenalin $^1/_{200\,000}$ an dem Kontrollauge nur eine mäßige Mydriasis hervorzurufen vermag, die 2 Stunden nach der Einwirkung der Adrenalinlösung vollständig zurückgegangen ist, zeigt das Versuchsauge eine maximale Mydriasis, die auch nach zwei Stunden noch unverändert besteht.

Das Ovarialopton ist in 5proz. Lösung ohne Einfluß auf die Pupillenweite. Läßt man auf ein mit Ovarialopton vorbehandeltes Auge eine Adrenalinlösung $^1/_{100000}$ einwirken, um so in indirekter Weise eine miotische oder mydriatische Wirkung des Ovarialoptons nachzuweisen, wie dies mit dem Opton des Hypophysenvorderlappens gelingt, so zeigt sich kein so eindeutiges Resultat. In dem Versuch der Tabelle XIV scheint die Mydriasis des mit Ovarialoptons vorbehandelten Auges

ein wenig verstärkt zu sein (besonders zwischen der 48. und 75. Minute des Versuches), in anderen Versuchen war aber die Wirkung noch geringer.

Um nun zu entscheiden, ob wirklich in dem Opton des Ovars ein die Mydriasis fördernder Körper enthalten ist, wurde das Ovarialopton zu gleichen Teilen mit den verengernden Optonen, in einem Versuch mit Hypophysenopton, in einem anderen Versuch mit Thyreoideaopton auf das Auge angewandt, während das Kontrollauge in jedem Versuche nur mit dem verengernd wirkenden Opton versehen wurde. Die Versuche zeigen, daß im Ovarialopton eine im Sinne der Mydriasis wirksame Substanz vorhanden sein muß; denn in Tab. XV zeigt das mit gleichen Teilen von 5 proz. Thyreoidea- und Ovarialopton vorbehandelte Auge eine wesentlich verminderte Miosis als das nur mit 5 proz. Thyreoideaopton versehene Auge. Hierbei ist nachzutragen, daß Thyreoideaopton, das nach den Versuchen der Tab. IV und V in 5 proz. Lösung keine direkte Miosis bewirkt, sondern die bestehende miotische Komponente nur in dem Adrenalinversuch hervortreten läßt, an den weiten Pupillen der Augen vom Versuch der Tab. XV noch deutliche Miosis bewirkt. Es eignen sich also weite Pupillen auch zum qualitativen Nachweise einer miotisch wirkenden Substanz besser als mittelweite oder enge Pupillen.

Auch der Versuch der Tab. XVI scheint in gleicher Weise für eine im Sinne der Mydriasis wirksame Substanz des Ovarialoptons zu sprechen. Hier zeigt nämlich das mit Hypophysisopton versehene Auge bereits nach 6 Minuten eine Miosis, während diese an dem gleichzeitig mit Hypophysis- und Ovarialopton behandelten Auge erst später eintritt.

Die in geringem Maße fördernde Wirkung der Adrenalinmydriasis, ferner die beträchtlich verringerte Miosis des Thyreoideaoptons, wenn diesem in gleichen Teilen Ovarialopton zugesetzt wird, und endlich die verzögerte Miosis des Hypophysenoptons durch gleichzeitige Anwendung von Ovarialopton dürften wohl zu dem Schlusse berechtigen, daß auch im Ovarialopton eine schwache, im Sinne der Mydriasis wirkende Substanz vorhanden ist.

Nach Abschluß der Versuche konnte in einem 10 proz. Ovarialopton die mydriatische Komponente direkt nachgewiesen werden. Wie aus Tab. XVIa hervorgeht, zeigt das Versuchsauge nach Einwirkung des 10 proz. Ovarialoptons eine nicht unbeträchtliche Mydriasis, die aber bereits 18 Minuten nach Beginn des Versuches spontan beträchtlich zurückgeht. Das Kontrollauge zeigt während des Versuches eine mäßige Verengerung, die sich durch Nachwirkung der Belichtung erklärt.

Ist somit in diesem Versuch eine mydriatisch wirksame Substanz sicher nachgewiesen, so ist doch hervorzuheben, daß sie entsprechend der nur vorübergehenden Mydriasis bedeutend schwächer als die Optone des Corpus luteum, der Thymus und des Testis wirkt.

4. Versuche mit gleichzeitiger Anwendung von miotisch und mydriatisch wirkenden Optonen.

Die im folgenden beschriebenen Versuche sollen die Frage entscheiden, ob bei gleichzeitiger Applikation von miotisch und mydriatisch wirkenden Optonen eine Komponente das Übergewicht erhält, und ob die verschiedenen Optone, die bisher innerhalb der Gruppen der miotisch bzw. mydriatisch wirksamen Optone nur quantitative Unterschiede zeigten, durch diese Versuche sich auch in qualitativer Beziehung differenzieren lassen. Denn es ist unser Bestreben, möglichst viele biologische Charakteristika für jedes einzelne Opton zu erhalten, damit bei den weiteren Versuchen, die wirksamen Substanzen zu isolieren, die Möglichkeit gegeben ist, in einer Reihe genau charakterisierter Versuche zu entscheiden, ob die gesuchte Substanz in der betreffenden Fraktion enthalten ist oder nicht.

Es seien zunächst die Versuche mit gliechzeitiger Anwendung von Hypophysisopton als Mioticum einerseits mit den mydriatisch wirkenden Optonen der Thymus, des Testis und des Corpus luteum andererseits wiedergegeben.

Aus Tab. XVII geht hervor, daß Hypophysisopton die mydriatische Wirkung des Thymusoptons nicht verzögert (vgl. Tab. X und XI, in der zwei Versuche mit Thymusopton allein beschrieben sind). Die Mydriasis ist jedoch beträchtlich geringer und kürzer dauernd als in den Versuchen der Tab. X und XI. Denn während in dem Versuch der Tab. X dreißig Minuten nach Applikation des Thymusoptons die Mydriasis unverändert besteht und in Tab. XI sogar 80 Minuten nach Einwirkung des Thymusoptons die Mydriasis nur um eine Spur abgenommen hat, bewirkt in Tab. XVII die gleichzeitige Anwesenheit des Hypophysenoptons, daß schon zehn Minuten nach Beginn des Versuches die Mydriasis ihren Höhepunkt erreicht und zwanzig Minuten später die Pupille sich auf ihre ursprüngliche Größe verkleinert hat.

Tab. XVIII zeigt, daß Hypophysisopton die durch Corpus luteum-Opton bewirkte Mydriasis stark verzögert. Sie tritt erst nach 12 bzw. 17 Minuten ein, während sie in Tabelle VI schon nach 7 bzw. 10 Minuten sehr ausgesprochen ist. Ferner ist die Mydriasis in quantitativer Hinsicht stark herabgesetzt und von nur geringer Dauer. Während die Wirkung des Corpus luteum-Optons in Tab. VII auch nach 50 Minuten unverändert fortbesteht, ist in Tab. XVIII durch die gleichzeitige Anwesenheit des Hypophysisopton bereits nach 40 Minuten die Mydriasis völlig geschwunden und die ursprüngliche Pupillenweite erreicht.

Das Eintreten der mydriatischen Wirkung des Testisoptons wird, wie aus Tab. XIX hervorgeht, durch Hypophysisopton nicht verzögert. Sie ist quantitativ etwas geringer als in dem Versuch mit Testisopton der Tab. IX, dauert aber — und dies scheint ein paradoxes Resultat

zu sein — länger an als in dem Versuche der Tab. IX, in dem Testisopton allein zur Verwendung kam. Diesem Ergebnis dürfte aber wohl keine besondere Bedeutung zukommen, da bei gleichzeitiger Anwendung von 10 proz. Testisopton mit 6 proz. Hypophysenopton die mydriatische Wirkung quantitativ geringer und zeitlich verkürzt ist und einer recht erheblichen Miosis weicht.

Wir kommen nunmehr zu den Versuchen mit gleichzeitiger Verwendung von Thyreoideaopton als Mioticum mit den mydriatisch wirkenden Optonen.

Thyreoideaopton bewirkt in Tab. XXI nicht allein eine starke Verzögerung und in geringerem Maße eine Verminderung der Mydriasis durch Thymusopton, sondern läßt sogar vor Beginn der Mydriasis eine deutliche Miosis erkennen.

Die mydriatische Wirkung des Corpus luteum-Optons wird, wie Tab. XXII zeigt, nicht verzögert, aber in ihrer Dauer und Stärke bedeutend beeinträchtigt.

In dem Versuche der Tab. XXIII wird endlich gezeigt, daß die Thyreoideawirkung das Testisopton an Stärke übertrifft, so daß eine deutliche Miosis, die auf die Wirkung des Thyreoideaoptons zurückzuführen ist, zustande kommt.

Aus den Versuchen mit gleichzeitiger Anwendung von mydriatisch und miotisch wirkenden Optonen ergibt sich also, daß mit Ausnahme der Kombination Thyreoidea-Testisopton die mydriatische Komponente die wirksamere ist. Wollen wir die Mydriatica nach ihrer Stärke ordnen, so ergibt sich Corpus-luteum-Opton > Thymusopton > Testisopton. Dies geht besonders deutlich aus den Kombinationsversuchen mit Thyreoideaopton hervor, da dieses die Mydriatica des Corpus-luteum-Optoms nur in quantitativer Hinsicht und in der Zeitdauer zu beeinträchtigen vermag, während die Mydriasis durch Thymusopton erst nach vorhergehender Miosis auftritt und endlich die Mydriasis durch Testisopton völlig unterdrückt wird, so daß eine Miosis infolge der Anwesenheit des Thyreoideaoptons resultiert.

Es ist somit nicht nur gelungen, die Frage, ob die miotisch oder die mydriatisch wirksamen Optone die stärkeren sind, zu beantworten, wohl aber für die Unterscheidung der einzelnen Optone weitere Charakteristika aufzustellen.

B. Versuche am Straubschen Präparat.

Zu den Versuchen mit dem Straubschen Herzpräparat wurden große Esculenten verwendet, die genau nach den Vorschriften Führners[1]) präpariert wurden. Während der Versuche wurde in die Herzkanüle kontinuierlich Luft durchgeleitet. Die Kontraktionen wurden in

[1]) Handbuch der Biochem. Arbeitsmethoden **5**, 1, S. 92.

siebenfacher Vergrößerung auf einem berußten Kymographion registriert. Der aufsteigende Schenkel entspricht der Systole, der absteigende der Diastole. Die Zeitschreibung gibt die Zeit in Sekunden an.

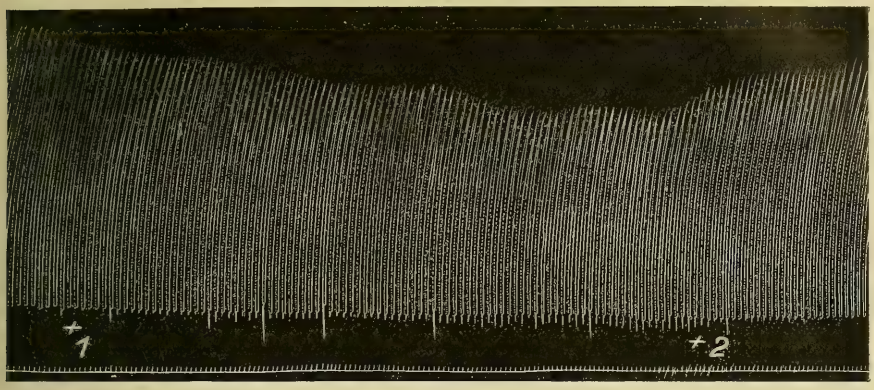

Abb. 1.

Betrachten wir zunächst den Einfluß der beiden am Auge miotisch wirkenden Optone (Thyreoidea- und Hypophysisopton).

In Abb. 1 wird durch 1 proz. Thyreoideaopton (1) nur eine minimale Verkleinerung der Pulsgröße hervorgerufen. Durch Ringersche Flüssigkeit (2) erreichen die Pulse sogleich wieder die ursprüngliche Größe. Auch das Hypophysisopton bewirkt in 0,6 proz. Lösung (Abb. 2, 11) nur eine geringe Verkleinerung der Pulse, die sich durch Ringersche Flüssigkeit (12) vollständig beseitigen läßt. Auch an anderen Herzpräparaten konnte gezeigt werden, daß Hypophysis- und Thyreoideaopton in den erwähnten Konzentrationen fast keine Herzwirkung besitzen. Eine Änderung der Pulsfrequenz wird nicht beobachtet.

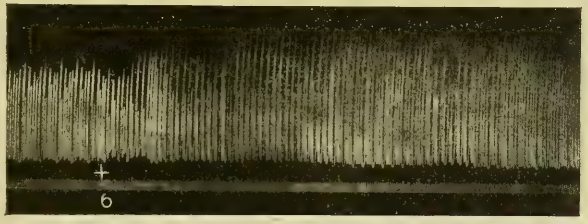

Abb. 1 a.

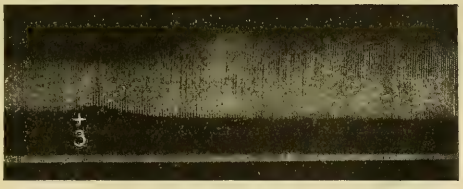

Abb. 1 b.

In geringeren Konzentrationen (0,25 bzw. 0,3%) wurde an einigen Präparaten durch Thyreoidea- und Thymusopton eine Vergrößerung der Pulse erzielt. Diese ist in Abb. 1a und 1b ziemlich beträchtlich

und tritt nach anfänglicher geringer Pulsverkleinerung ein. In Abb. 1a schlägt das Herz schon vor dem Versuche in Perioden. Die Periodenbildung bleibt auch nach Anwendung des Thyreoideaoptons in etwas ver-

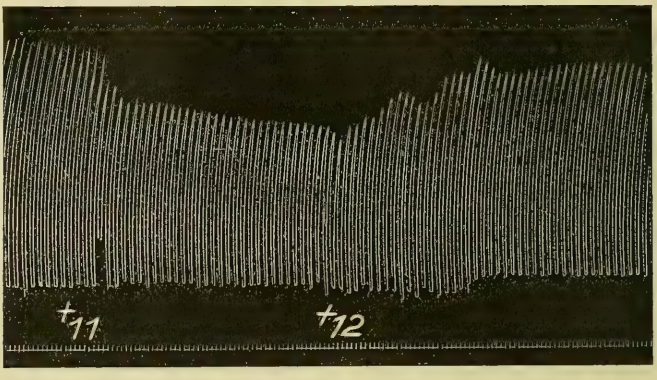

Abb. 2.

änderter Weise bestehen, in dem sie in der Form des Pulsus alternans auftritt. Später nähert sie sich den vor Anwendung des Thyreoideaoptons bestehenden Perioden und zeigt Gruppenbildung aus drei bis vier Pulsen.

In Abb. 1b wird die Frequenz nicht verändert. An anderen Prä-

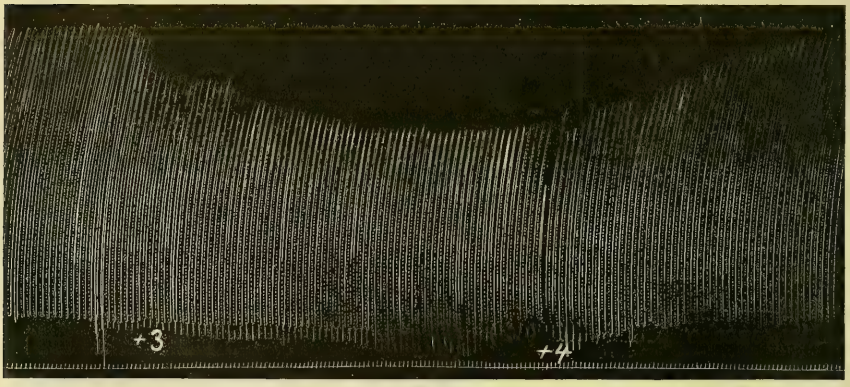

Abb. 3.

paraten fand durch Thyreoidea- und Thymusopton in 0,25 oder 0,3 proz. Lösung weder eine Beeinflussung der Pulsgröße noch eine solche der Pulsfrequenz statt.

Wir kommen nunmehr zur Besprechung der am Auge mydriatisch wirkenden Optone.

Aus Abb. 3 geht hervor, daß Thymusopton (3) ebenfalls nur eine sehr geringe Herzwirkung besitzt, die in einer geringen Abnahme der Systole

besteht. Ein Unterschied gegenüber den miotisch wirkenden Thyreoidea und Thymusoptonen besteht nicht. Im Gegensatz hierzu zeigen Testis- und Corpus luteum-Opton eine sehr starke Herzwirkung. In Abb. 4 tritt nach drei Kontraktionen, die progressiv an Größe abnehmen, vollständiger Stillstand in Diastole ein. Erst nach mehrfachem Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit — die Schwankungen der Kurven sind durch den wechselnden Druck beim Erneuern der Ringerschen Flüssigkeit bedingt — treten kleine Pulsationen wieder auf, die anfangs noch etwas verlangsamt sind, aber allmählich sich bis zu ursgrünglicher Höhe vergrößern und auch die normale Frequenz wieder zeigen. In Abb. 5 ist an einem anderen Herzpräparat die gleiche Wirkung zu erkennen. Nur sind hier noch in dem Zustand maximaler Diastole ganz

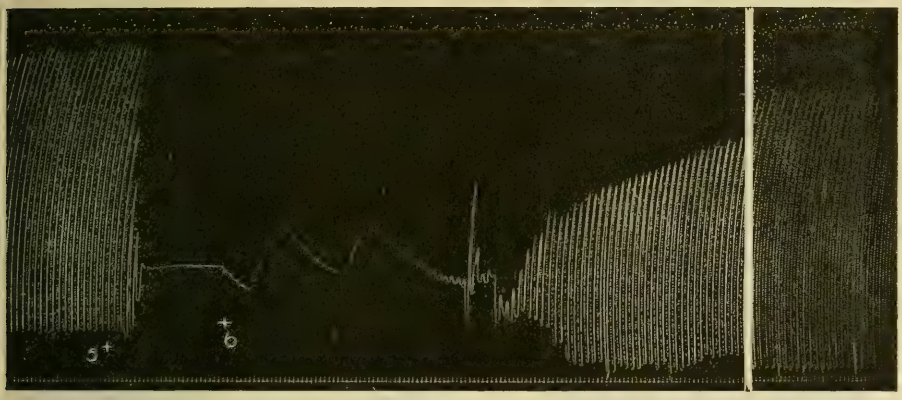

Abb. 4.

schwache Pulsationen vorhanden. Auch hier bedarf es mehrfachen Wechsels der Ringerschen Flüssigkeit (2), der sich in den Schwankungen der Kurve infolge der Änderung des Druckes kundgibt, bis die Pulse wieder die gleiche Größe wie vor dem Versuche zeigen. Den großen Unterschied in der Herzwirkung des Thymus- und Testisoptons, die sich in ihrer mydriatischen Wirkung am Auge nur wenig unterscheiden, illustriert Abb. 6. Hier bewirkt Thymusopton in 0,6 proz. Lösung nur eine geringe Pulsverkleinerung; Testisopton hat dagegen in einer noch geringeren Konzentration (0,5%) eine Verkleinerung der Pulse um mehr als die Hälfte zur Folge.

Die stärkste Herzwirkung aber besitzt das Corpus luteum-Opton. In 0,6 proz. Lösung bewirkt es nach einem, bereits verkleinertem Pulse Stillstand in Diastole [Abb. 7, (9)]. Erst nach sehr häufigem Wechsel der Ringerschen Flüssigkeit, der in den Kurven in den bereits erwähnten Druckschwankungen zum Ausdruck kommt, setzen die Pulse zuerst verlangsamt und in verminderter Größe ein, erlangen aber in kurzem wieder die ursprüngliche Größe und Frequenz.

Werden nun die Optone des Corpus luteum, des Testis und der Thymus in nur 0,3 proz. Lösung angewendet, so rufen sie sämtlich noch eine Pulsverkleinerung hervor, und zwar ist auch hier wieder die Wirkung des Optons des Corpus luteum > Testis > Thymus. Der Gegensatz in der Wirkung zwischen diesen Optonen und den am Froschauge miotisch wirkenden Thyreoidea- und Hypophysisoptonen ist also in 0,3 proz. Lösung noch ausgesprochener, da erstere Pulsverkleinerung, letztere aber keine Änderung der Pulsgröße oder sogar Pulsvergrößerung hervorrufen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen,

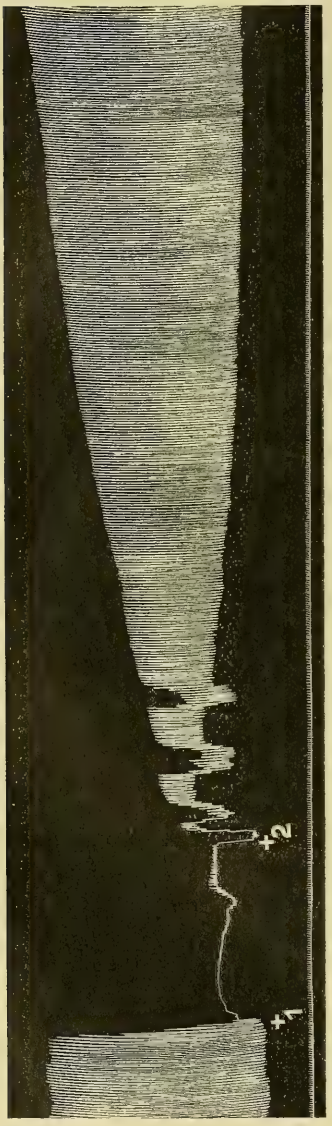

Abb. 5.

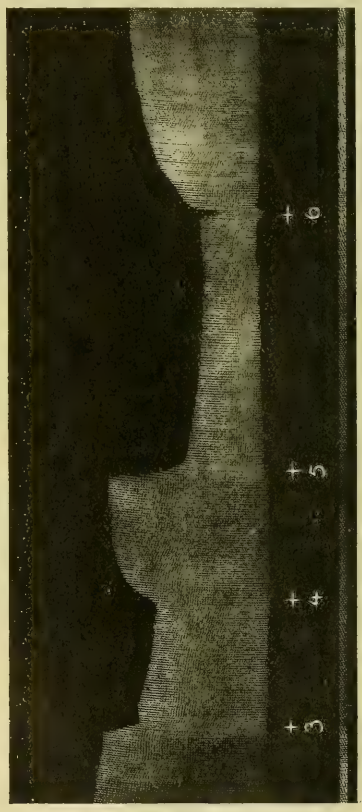

Abb. 6.

daß, während den miotisch wirkenden Hypophysis- und Thyreoideaoptonen fast keine Herzwirkung zukommt, die mydriatischen Corpus luteum- und Testisoptone Herzstillstand in Diastole hervorrufen. Dabei

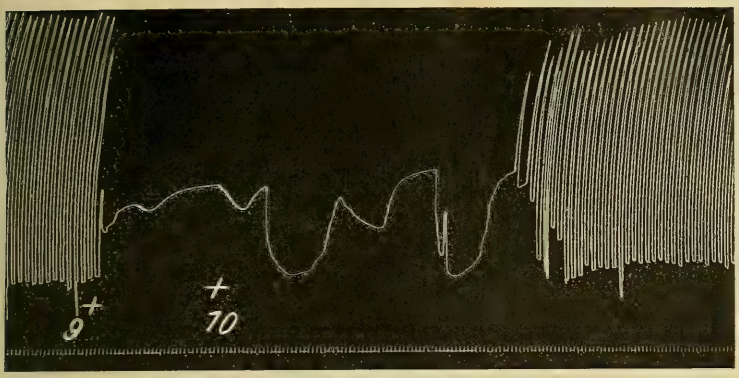

Abb. 7.

ist die Herzwirkung des Corpus luteum-Optons noch stärker als die des Testisoptons. Es geht somit bei diesen Optonen die Intensität der Herzwirkung und des mydriatischen Effektes parallel. Dagegen besitzt das Thymusopton, dessen deutliche mydriatische Wirkung aus den Tab. X und XI ersichtlich ist, keine wesentliche Herzwirkung.

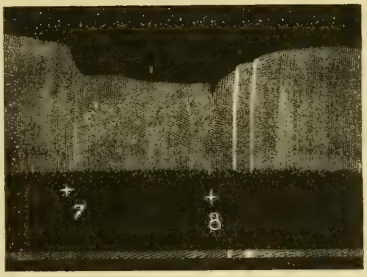

Abb. 8.

Endlich sind noch die Abb. 8 und 9 zu erwähnen, in denen der Einfluß des Optons des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums auf das Herz zu ersehen ist. Diese beiden Optone, deren Augenwirkung gering ist und zum Teil nur indirekt als im Sinne der Mydriasis erfolgend nachgewiesen werden konnte (vgl. Tab. XIII—XVI), zeigen nur eine unbedeutende Herzwirkung, die durch eine Verkleinerung der Pulsgröße zum Ausdruck kommt. Sie entspricht etwa der Herzwirkung der miotisch wirksamen Optone. An anderen Präparaten ist sie etwas größer. Auch diese Optone bleiben ohne Einfluß auf die Frequenz der Pulse.

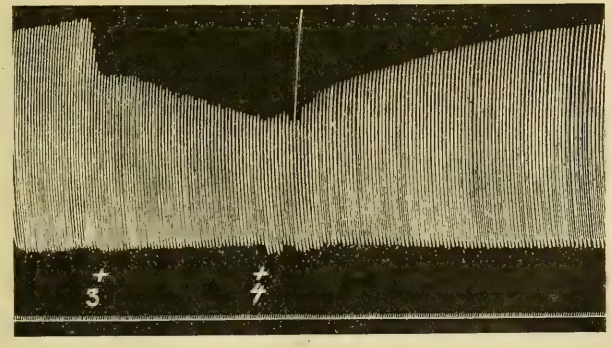

Abb. 9.

Über die bisher vorliegende Literatur können wir uns kurz fassen.

Kepinow[1]) studierte die Wirkung eines Hypophysenextraktes, den er durch Verreiben der Hypophysen mit Seesand, Aufschwemmen mit physiologischer Kochsalzlösung und Eindampfen des Filtrates bis zum Gewicht der ursprünglich verwendeten Drüsenmenge gewann, am enucleierten Froschauge, und fand eine Beschleunigung und Verstärkung der Adrenalinmydriasis an dem mit Hypophysenextrakt vorbehandelten Auge. Auch am Warmblüter konnte Kepinow nach Einträufelung an sich unwirksamer Adrenalinlösungen in den Bindehautsack des Kaninchens durch intravenöse Injektion von Hypophysenextrakt Mydriasis hervorrufen. Im Gegensatz hierzu fanden Fröhlich und Pick[2]) am Läwen-Trendelenburgschen Froschpräparat, daß Hypophysin den Tonus der Froschgefäße herabsetzt und somit ebenso wie Pilocarpin, also antogonistisch gegenüber Adrenalin wirkt.

Erwähnt sei ferner, daß Mattirolo und Gamma[3]) durch intravenöse Injektion von Extrakt aus dem Hinterlappen der Hypophyse am Kaninchen Miosis erzielen konnten. Instillationen von Adrenalin bewirkten nur eine leichte Mydriasis und auch dies nicht regelmäßig. Am Arterienstreifen nach O. B. Meyer endlich fanden Pal[4]) und de Borris und Susanna[5]) Kontraktion der Carotis, A. mesenterica, A. femoralis und der Coronargefäße, während die A. renalis sich erweiterte. Auch hier finden wir also teils adrenalinähnliche, teils antagonistische Wirkungen (an den Coronar- und Nierengefäßen).

Vielleicht sind diese widersprechenden Angaben nach unseren Versuchen dadurch zu erklären, daß in der Hypophyse zwei antagonistisch wirkende Substanzen vorhanden sind. Die pilocarpinähnliche, am enucleierten Froschauge miotisch wirkende Substanz findet sich nur im Hinterlappen der Hypophyse oder der Pars intermedia oder in beiden Teilen, da diese Wirkung nur mit dem aus der ganzen Hypophyse dargestellten Opton erzielt werden konnte, während im Gegensatz hierzu das Opton des Hypophysenvorderlappens eine dem Adrenalin synergistische Wirkung hervorrief.

Weitere Versuche am Läwen-Trendelenburgschen Präparat und am Gefäßstreifen nach O. B. Meyer, die von uns bereits begonnen sind, sollen zur Klärung dieser Fragen beitragen. Im übrigen fanden wir in der Literatur nur noch eine Arbeit über die Wirkung von Organextrakten auf das enucleierte Auge. Mazzei[6]) fand, daß Ovarin, Endohypophysin und Endothyreoidin mydriatisch wirken, und zwar das Erstgenannte am stärksten und das Letztgenannte am schwächsten,

[1]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **67**, 247. 1912.
[2]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **74**, 107. 1913.
[3]) Zit. nach Biedl, Innere Sekretion. III. Aufl. Berlin 1916. Bd. II, S. 704.
[4]) Zentralbl. f. Physiol. **23**, 253. 1909.
[5]) Zentralbl. f. Physiol. **23**, 169. 1909.
[6]) Arch. di Ottalmol. 1918; Ref. in klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **62**, Heft 6.

während Spermin eine leichte Miosis erzeugt. Über die Herstellung der Extrakte ist in dem Referat leider nichts enthalten, so daß eine Aufklärung über die Ursache der Divergenz zwischen den Versuchsergebnissen Mazzeis und unseren eigenen gegenwärtig nicht möglich ist.

Über die Wirkung von Hypophysenextrakt auf das Froschherz (Straubsches Präparat) finden sich Mitteilungen von Einis[1]) und Werschinin[2]). Diese Autoren fanden, daß Pituitrin Pulsvergrößerung und Herabsetzung der Frequenz bewirkt. Letzteres konnte in unseren Versuchen mit abgebauter Hypophyse niemals beobachtet werden. Dagegen fanden auch wir in einigen Versuchen in 0,3proz. Lösung eine deutliche Zunahme der Pulsgröße.

Die bisherigen Versuche mit Extrakten aus Testis, Ovar, Thyreoidea, Thymus und Corpus luteum scheinen nach Biedls[3]) Kritik keine spezifischen Herzwirkungen festgestellt zu haben.

Soweit unsere bisherigen Versuche ein Urteil zulassen, scheinen die Optone des Corpus luteum und des Testis wegen ihrer Herzwirkung (Stillstand in Diastole) und der durch sie hervorgerufenen Mydriasis in die Reihe der atropinartig wirkenden Substanzen zu gehören. Ob die miotisch wirkenden Optone (Thyreoidea und Hypophyse) in die Gruppe der parasympathisch erregenden Gifte gehören, können erst weitere Untersuchungen lehren. Ebenso ist bis jetzt die pharmakologische Stellung des Thymusoptons, das zwar Mydriasis hervorruft, aber keine ausgesprochene Herzwirkung hat, noch ungeklärt.

Zusammenfassung.

1. Die aus Corpus luteum und Testis dargestellten Optone besitzen auf das enucleierte Froschauge eine mydriatische Wirkung. Am Straubschen Herzpräparat bewirken sie diastolischen Stillstand. Sie scheinen daher in die Gruppe der parasympathisch lähmenden Stoffe zu gehören.

2. Hypophysis- und Thyreoideaopton bewirken am Froschauge Miosis und zeigen fast keine Herzwirkung oder eine mäßige Pulsvergrößerung.

3. Thymusopton ruft Mydriasis am Froschauge, aber nur geringe Pulsverkleinerung am Straubschen Präparate hervor.

4. Das Opton des Ovars und des Vorderlappens der Hypophyse fördern die Adrenalinmydriasis.

5. Bei gleichzeitiger Anwendung miotisch und mydriatisch wirkender Optone überwiegt im allgemeinen die mydriatische Wirkung sehr stark. Nur die Kombination Thyreoidea-Testisopton führt zu einer Miosis.

[1]) Biochem. Zeitschr. **52**, 96. 1913. [2]) Arch. f. d. ges. Physiol. **155**, 1. 1913.
[3]) Biedl, Innere Sekretion. III. Aufl. Bd. 1 und 2. Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien 1916.

Versuchsprotokolle.

Tabelle I.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,7	2,3
3	„	2,7	2,3
4	Hypophysisopton 6 %		
5	„	2,6	2,2
8	„	2,6	2,2
26	„	2,4	1,9
41	„	2,2	1,7
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,8	2,2
5	„	2,8	2,2
10	„	2,8	2,1
20	„	2,8	2,1
30	„	2,8	2,1
40	„	2,8	2,1

Tabelle II.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,9	1,8
0	Hypophysisopton 3 %		
9	„	2,9	1,7
21	„	2,9	1,7
30	„	2,7	1,7
30	Adrenalin	1/100 000	
33	„	2,6	1,7
35	„	2,6	1,9
40	„	2,6	2,0
45	„	2,6	2,0
48	„	2,6	2,1
50	„	2,6	2,1
55	„	2,6	2,1
75	„	2,6	2,1
	Kontrolle.		
0	Ringer	3,0	1,8
10	„	3,0	1,8
18	„	3,0	1,7
35	„	3,0	1,7
43	„	2,9	1,7
43	Adrenalin	1/100 000	
46	„	2,9	1,9
49	„	2,9	2,2
52	„	3,1	2,4
55	„	3,1	2,7
57	„	3,1	3,0
62	„	3,3	3,1
68	„	3,3	3,3
78	„	3,5	3,6

Tabelle III.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm	
0	Ringer	2,1	1,4	
0	Thyreoideaopton 10 %			
25	„	1,8	1,1	
30	Adrenalin	1/100 000		
55	„	2,1	1,2	
61	„	2,2	1,5	
67	„	2,2	1,6	
72	„	2,4	1,8	
79	„	2,4	1,9	
87	„	2,4	1,9	
	Kontrolle.			
0	Ringer	1,8	1,3	
25	„	1,8	1,3	
30	Adrenalin	1/100 000		
55	„	2,3	1,8	
62	„	2,5	2,1	
67	„	2,7	2,3	
72	„	2,8	2,7	
79	„	2,8	2,8	maximale Mydriasis.
87	„	2,9	2,8	

Tabelle IV.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,1	1,4
0	Thyreoideaopton 5 %		
18	„	1,9	1,3
30	„	1,8	1,1
35	Adrenalin	1/100 000	
52	„	1,8	1,1
60	„	2,0	1,3
75	„	2,5	2,1
85	„	2,7	2,5
90	„	2,7	2,7
113	„	3,0	2,9
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,0	1,5
18	„	1,9	1,4
30	„	1,7	1,1
35	Adrenalin	1/100 000	
52	„	2,0	1,5
60	„	2,5	2,3
74	„	2,8	2,9
85	„	3,1	2,9
113	„	3,1	3,2

Tabelle V.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,6	1,3
3	„	2,6	1,3
4	Thyreoideaopton 5%		
15	„	2,6	1,3
30	„	2,6	1,3
40	„	2,6	1,3
41	Adrenalin	1/100 000	
46	„	2,6	1,3
54	„	2,6	1,3
59	„	2,7	1,4
64	„	2,8	1,6
70	„	2,8	2,1
75	„	3,1	2,5
83	„	3,2	2,5
91	„	3,5	2,7
97	„	3,5	2,7
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,6	1,3
15	„	2,6	1,3
30	„	2,6	1,3
40	„	2,6	1,3
41	Adrenalin	1/100 000	
46	„	2,6	1,3
55	„	2,8	1,3
58	„	2,8	1,6
61	„	2,8	1,8
64	„	2,9	2,0
69	„	3,0	2,1
75	„	3,2	2,4
83	„	3,2	2,5
91	„	3,3	2,6
97	„	3,3	2,6

Tabelle VI.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,5	1,5
0	Corpus luteumopton 6%		
7	„	2,5	1,9
10	„	2,9	2,3
12	„	3,1	2,6
17	„	3,5	3,0
20	„	3,7	3,6 maximale Mydriasis
25	„	3,7	3,6

Tabelle VI (Fortsetzung).

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,7	1,6
10	„	2,7	1,6
20	„	2,7	1,6
25	„	2,7	1,6

Tabelle VII.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,6	2,0
5	„	2,6	2,0
6	Corpus luteumopton 6%		
12	„	2,6	2,0
21	„	2,7	2,6
27	„	2,8	2,8
32	„	2,8	2,8
40	„	2,9	3,0
49	„	2,9	3,0
57	„	2,9	3,0
	Kontrolle.		
0	Ringer	3,0	2,4
5	„	3,0	2,4
21	„	3,0	2,4
40	„	2,8	2,4
57	„	2,8	2,4

Tabelle VIII.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,3	1,6
1	Testisopton 10%	2,3	1,6
5	„	2,6	1,8
10	„	2,7	2,1
14	„	3,0	2,4
18	„	3,0	2,4
27	„	3,0	2,4
28	Ringer	3,0	2,4
34	„	2,7	2,1
40	„	2,7	2,1
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,4	1,5
9	„	2,4	1,5
13	„	2,4	1,5
17	„	2,3	1,5
27	„	2,3	1,3
40	„	2,3	1,3

Tabelle IX.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,2	1,6
1	Testisopton 6%		
6	„	2,2	1,6
12	„	2,6	2,1
16	„	2,6	2,2
22	„	2,7	2,4
33	„	2,3	1,9
40	„	2,2	1,8
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,3	1,4
5	„	2,3	1,4
12	„	2,2	1,4
22	„	1,9	1,2
33	„	1,9	1,2
40	„	1,9	1,2

Tabelle X.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,1	1,3
7	„	2,0	1,3
10	Thymusopton 6%		
18	„	2,2	1,4
24	„	2,2	1,6
31	„	2,3	2,2
35	„	2,4	2,1
40	„	2,4	2,1
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,0	1,3
7	„	1,9	1,3
18	„	1,9	1,3
31	„	1,9	1,3
40	„	1,9	1,3

Tabelle XI.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,4	1,4
0	Thymusopton 6%		
11	„	2,5	1,5
15	„	2,6	1,9
30	„	2,9	2,4
82	„	2,9	2,2

Tabelle XI (Fortsetzung).

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,6	1,4
11	„	2,6	1,4
16	„	2,6	1,4
30	„	2,8	1,5
82	„	2,4	1,4

Tabelle XII.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,4	1,5
5	„	2,4	1,5
5	Hypophysenvorderlappenopton 4%		
10	„	2,4	1,5
15	„	2,4	1,5
22	„	2,4	1,5
30	„	2,2	1,3
35	„	2,2	1,3
45	„	2,1	1,3
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,4	1,5
5	„	2,4	1,5
22	„	2,2	1,5
30	„	2,2	1,5
35	„	2,1	1,3
45	„	2,1	1,3

Tabelle XIII.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,4	1,4
0	Hypophysenvorderlappenopton 4%		
20	„	2,2	1,4
22	Adrenalin	$^1/_{200\,000}$	
27	„	2,4	1,7
29	„	2,5	1,9
32	„	2,7	2,1
36	„	2,8	2,2
47	„	3,0	2,6
55	„	3,0	2,6
60	„	3,0	2,6
70	„	3,0	2,8
87	„	3,2	2,9
151	„	3,1	3,2

Tabelle XIII (Fortsetzung).

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,4	1,4
20	„	2,4	1,3
22	Adrenalin	$^1/_{200\,000}$	
27	„	2,4	1,5
30	„	2,4	1,5
33	„	2,6	1,5
36	„	2,6	1,6
55	„	2,7	1,7
70	„	2,7	1,9
87	„	2,7	2,0
151	„	2,1	1,3

Tabelle XIV.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	1,9	1,0
5	„	1,9	1,0
7	Ovarialopton 5 %		
12	„	1,9	1,0
23	„	1,9	1,0
27	Adrenalin	$^1/_{100\,000}$	
35	„	1,9	1,0
45	„	2,0	1,3
48	„	2,4	1,7
54	„	2,7	2,2
58	„	2,8	2,4
70	„	3,2	3,1
75	„	3,2	3,1
90	„	3,5	3,3
115	„	3,5	3,3
155	„	3,5	3,3
	Kontrolle.		
0	Ringer	1,8	1,0
5	„	1,8	1,0
23	„	1,8	1,0
27	Adrenalin	$^1/_{100\,000}$	
35	„	1,8	1,0
44	„	2,1	1,4
48	„	2,2	1,8
53	„	2,4	2,0
58	„	2,5	2,2
70	„	2,9	2,9
75	„	2,9	2,9
90	„	3,4	3,3
115	„	3,4	3,3
155	„	3,3	3,3

Tabelle XV.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	3,3	2,6
2	Thyreoidea-opton 5 %		
12	„	3.2	2,6
21	„	2,9	2,4
28	„	2.6	2,2
39	„	2,5	2,0
55	„	2,3	1,7
62	„	2,3	1,6
	Kontrolle.		
0	Ringer	3,5	2,9
2	Thyreoidea-opton, Ovarial-opton āā 5 %		
12	„	3,3	2,9
21	„	3.2	2,9
28	„	3,1	2,8
38	„	3,1	2,8
55	„	3,1	2,7
62	„	3,2	2,8

Tabelle XVI.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	3,0	2,8
3	Hypophysis-opton, Ovarial-opton āā 5 %		
9	„	3,0	2,6
14	„	3,0	2,6
24	„	2,9	2,5
30	„	2,7	2,3
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,9	2,7
3	Hypophysis-opton 5 %		
9	„	2,7	2,4
15	„	2,7	2,4
24	„	2,7	2,4
30	„	2,7	2,4

Tabelle XVIa.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,7	2,2
2	Ovarialopton 10 %		
8	„	3,1	2,7
11	„	3,3	2,8
20	„	2,8	2,7
27	„	2,5	2,5

Tabelle XVIa. (Fortsetzung).

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,8	2,3
8	„	2,8	2,3
20	„	2,5	2,1
26	„	2,4	2,1

Tabelle XVII.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,8	1,9
6	„	2,8	1,9
7	Hypophysis-opton, Thymus-opton ā ā 6%		
10	„	2,9	2,1
17	„	3,0	2,2
25	„	2,8	2,2
32	„	2,8	2,1
38	„	2,8	2,0
55	„	2,7	2,0
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,8	1,9
6	„	2,8	1,9
10	„	2,6	1,7
17	„	2,6	1,7
25	„	2,6	1,7
38	„	2,6	1,6
55	„	2,6	1,6

Tabelle XVIII.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,2	1,5
0	Hypophysis-opton, Corpus luteum-opton ā ā 6%		
4	„	2,2	1,5
7	„	2,1	1,5
12	„	2,2	1,6
17	„	2,3	1,9
23	„	2,3	1,9
32	„	2,3	1,9
40	„	2,3	1,6

Tabelle XVIII (Fortsetzung).

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,0	1,3
7	„	2,0	1,3
17	„	2,0	1,3
35	„	2,0	1,3
40	„	2,0	1,2

Tabelle XIX.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,4	1,5
0	Testisopton, Hypophysis-opton ā ā 6%		
5	„	2,6	1,5
10	„	2,6	1,5
16	„	2,7	1,6
22	„	2,7	1,6
30	„	2,7	1,8
35	„	2,9	1,9
45	„	2,8	1,9
54	„	2,7	1,8
62	„	2,7	1,8
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,5	1,5
10	„	2,5	1,3
22	„	2,2	1,2
40	„	2,2	1,2
60	„	2,2	1,2

Tabelle XX.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,7	1,4
6	„	2,7	1,4
6	Hypophysis-opton 6%, Testis-opton 10%		
9	„	2,9	1,7
13	„	2,8	1,6
17	„	2,6	1,3
21	„	2,3	1,2
26	„	2,1	1,2

Tabelle XX (Fortsetzung).

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,4	1,3
5	„	2,4	1,3
12	„	2,4	1,2
18	„	2,4	1,2
25	„	2,4	1,2

Tabelle XXI.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,6	1,9
3	„	2,6	1,9
3	Thyreoideaopton, Thymusopton ā ā 6%		
6	„	2,6	1,5
8	„	2,6	1,5
13	„	2,5	1,5
16	„	2,6	1,9
22	„	2,6	2,0
25	„	2,6	2,2
31	„	2,7	2,3
36	„	2,7	2,3
41	„	2,7	2,3
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,7	1,9
3	„	2,7	1,0
8	„	2,7	1,8
18	„	2,7	1,8
22	„	2,7	1,8
31	„	2,7	1,8
41	„	2,6	1,8

Tabelle XXII.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,2	1,7
3	Thyreoideaopton, Corpus luteum opton ā ā 6%		
8	„	2,2	1,7
11	„	2,3	2,0
18	„	2,3	2,0
25	„	2,3	1,7
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,2	1,7
3	„	2,2	1,6
8	„	2,2	1,4
18	„	2,1	1,4
25	„	2,1	1,4

Tabelle XXIII.

Minuten		Vertikaler Durchmesser in mm	Horizontaler Durchmesser in mm
0	Ringer	2,7	1,7
1	Thyreoideaopton, Testisopton ā ā 6%		
7	„	2,7	1,6
12	„	2,3	1,4
17	„	1,9	1,3
21	„	2,0	1,1
27	„	1,9	1,0
35	„	1,7	1,0
	Kontrolle.		
0	Ringer	2,6	1,7
8	„	2,6	1,7
13	„	2,6	1,7
24	„	2,6	1,7
29	„	2,4	1,6

Beitrag zur Physiologie des venösen Vorherzens (Sinus und Hohlvenen) der Ringelnatter.

Von

Dr. Ernst Kupelwieser,

Assistent am Institute.

(Aus dem Physiologischen Institut der deutschen Universität in Prag. Vorstand: Prof. Dr. A. Tschermak.)

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. Januar 1920.)

I. Problemstellung.

Aus den am Froschherzen ausgeführten Untersuchungen von Th. W. Engelmann[1]) geht hervor, daß sich nicht nur der Sinus venosus sondern auch die intraperikardialen Strecken der großen Herzvenen grundsätzlich anders als die übrigen Herzteile verhalten. Während Vorhöfe, Kammern (und Bulbus arteriosus) alle Kriterien von normalerweise in abhängiger Pulsation begriffenen Herzteilen aufweisen, fehlen diese dem venösen Vorherzen, unter welchem — von A. Tschermak vorgeschlagenem — Ausdrucke wir den Sinus venosus mit den intraperikardialen Anteilen der Ven. cav. sup. dextr. et sin. und der Ven. pulm. der Kürze und ihrer funktionellen Gleichwertigkeit halber zusammenfassen wollen.

Das Fehlen der kompensatorischen Pause nach einer Extrasystole, trotz des Besitzes einer die ganze Systole und einen Teil der Diastole umfassenden refraktären Phase, sowie die Abhängigkeit der Schlagfrequenz des venösen Vorherzens vom eigenen Zustand (z. B. bei Abkühlung oder Erwärmung hervortretend) können nach Engelmann nur mit der Annahme erklärt werden, daß die Orte der Reizentstehung hier mit jenen des Reizeffektes zusammenfallen, bzw. durch unsere Mittel örtlich nicht trennbar sind — mit anderen Worten, daß die zur Erregung des venösen Vorherzens führenden Ursachen in ihm selbst gegeben sind.

Im Gegensatze hierzu ist das Verhalten der übrigen Herzteile, deren Schlagfrequenz de norma vom Zustand der betreffenden Herz-

[1]) Th. W. Engelmann, Über den Ursprung der Herzbewegung und die physiologischen Eigenschaften der großen Herzvenen des Frosches. Arch. f. d. ges. Physiol. **65**, 109. 1897.

partie unabhängig ist und welche das Phänomen der kompensatorischen Pause zeigen, wie bekannt, ein solches, daß man die Ursachen für ihre normale Erregung außerhalb suchen muß und sie angesichts der für ihre normale Tätigkeit bestehenden Abhängigkeit vom Zusammenhang mit dem venösen Vorherzen (oder mit einem Teil desselben), sowie auf Grund der Abhängigkeit ihrer Schlagfrequenz von der des venösen Vorherzens in eben diesem findet. Wir haben also das in selbständiger Pulsation begriffene venöse Vorherz — zunächst als Ganzes — als den nomotopen Ort der Reizentstehung zu betrachten.

In der Frage, ob innerhalb des relativ ausgedehnten Gebietes des venösen Vorherzens des Frosches sich eine begrenzte Stelle finde, von welcher allein aus de norma die Herzreize ausgehen, oder ob verschiedene Ursprungsstätten für dieselben in Betracht kommen können, gelangte Engelmann im Prinzip zu folgender Vorstellung:

Alle Teile des venösen Vorherzens des Frosches sind funktionell gleichwertig und können als Ausgangsstätten der normalen Herzreize in Betracht kommen. Diejenige Stelle, an welcher der im ganzen venösen Vorherzen sich abspielende Prozeß der spontanen Reizbildung zuerst zu einer Erregung führt, wird im speziellen Fall zur führenden, von welcher aus sich die Erregung infolge ihrer allseitigen Ausbreitung den in ihrer Reizbildung nachhinkenden Stellen des venösen Vorherzens mitteilt. Von der Tatsache, daß der Ort des Erregungsbeginnes ein innerhalb des venösen Vorherzens wechselnder sein kann, überzeugt man sich nach dem Vorgange von Engelmann durch direkte Beobachtung an absterbenden Herzen, bei denen die Frequenz und Leitungsgeschwindigkeit der Erregung soweit herabgesetzt ist, daß man das Wandern der Kontraktionswelle über das venöse Vorherz mit dem Auge verfolgen kann, wobei man bemerkt, daß dieselbe während einer längeren Reihe von Herzschlägen in verschiedenen Fällen an verschiedenen Stellen des venösen Vorherzens beginnt. Am häufigsten sah Engelmann unter solchen Verhältnissen die Kontraktionswelle von der unteren Hohlvene ausgehen, von wo sie sich auf den Sinus und rückläufig auf die oberen Hohlvenen fortzupflanzen schien.

Da indessen die direkte Beobachtung des Fortschreitens der Kontraktionswelle eindeutig nur am geschädigten Herzen bei herabgesetzter Leitungsgeschwindigkeit möglich ist[1]), bleibt die Frage nach dem Orte des Erregungsbeginnes im intakten Herzen insofern offen, als nicht gesagt werden kann:

1. Ob am intakten Herzen ein bestimmter Teil des venösen Vorherzens als Ausgangsstätte der Herzreize prädisponiert ist oder ob etwa mehrere Reizbildungsstellen gleichzeitig in Betracht kommen,

[1]) Vgl. die analogen Komplikationen (bei der Schildkröte) an den Suspensionskurven von W. E. Garrey, Amer. journ. of physiol. 28, 330. 1911.

2. ob die Ausgangsstelle individuell wechseln kann,

3. ob — wie Engelmann dies theoretisch fordert — der Ausgangsort der Erregung auch bei einem normalen Individuum (in vivo) wechselt und jeweils von funktionellen Faktoren bestimmt wird.

Die Entscheidung zwischen diesen Möglichkeiten ist durch den obigen Versuch deshalb nicht möglich, da ja am geschädigten Herzen die Ausgangsstelle der Kontraktionswelle dadurch bestimmt und fixiert sein kann, daß die am wenigsten geschädigte Stelle zur führenden bzw. allein noch funktionierenden geworden ist.

Auch bei den klassischen graphischen Versuchen, welche Engelmann am Frosch angestellt hat, ergibt sich für die Beurteilung des Erregungsablaufes im intakten venösen Vorherzen dieselbe Schwierigkeit. Bei diesen Versuchen wurden die Kontraktionen des vom Vorhof abgetrennten Sinus venosus und einer mit dem Sinus in Zusammenhang gelassenen Vene in der Weise gleichzeitig zur Registrierung gebracht, daß die durch die Umschlagsfalte des Perikards an ihrer Eintrittsstelle in den Perikardialraum fixierte Vene hier als fester Punkt diente und die am Sinus angebrachte Suspension eine Kurve schrieb, welche in ihrer Form und Größe von der algebraischen Summe aller in der Richtung der Suspension wirkenden Komponenten der am Präparat vorkommenden Einzelbewegungen (des Sinus und der Vene) bestimmt sein mußte[1]). Die am frischen Präparat auf diese Weise gewonnenen Kurven[2]) zeigen die Form von Sinuslinien, woraus auf eine (praktisch) gleichzeitige Kontraktion von Sinus und Vene geschlossen wird[3]).

Erst wenn im Laufe des Absterbens oder einer sonstigen Schädigung des Präparates die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Erregung abgenommen bzw. sich ein relativer Block zwischen Sinus und Vene ausgebildet hat, zeigen die Kurven ein Gipfelplateau bzw. Doppel-

[1]) Bei völlig intaktem Herzen gelang es Engelmann nicht, den Erregungsablauf durch direkte Beobachtung zu verfolgen. Venen und Sinus kontrahieren sich für die Beobachtung — wie er sagt — vollkommen synchron. A. Tschermak hat bei Frosch und Schlange (Ringelnatter) auch am frischen Präparat gelegentlich andeutungsweise zeitliche Differenzen zwischen Sinus und Venen beobachten können, wobei mitunter die Hohlvenen, speziell die linke obere (beim Frosch), eben merklich voranzugehen schien. Diese Beobachtungen gaben A. Tschermak die Veranlassung, mich zu den hier mitgeteilten Versuchen anzuregen. Mir ist es bei einfacher Inspektion nicht gelungen diese Beobachtung mit jener Sicherheit zu wiederholen, die mir eine Aussage berechtigt erscheinen ließe.

[2]) Siehe Engelmann, a. a. O., Arch. f. d. ges. Physiol. **65**, Tafel V, Abb. 6.

[3]) Hierzu sei bemerkt, daß bei dieser Art der Registrierung nicht ohne weiteres eine Anisochronie auch höheren Grades auszuschließen ist, da eine stetige, selbst einer Sinuslinie ähnliche Umhüllungskurve, auch bei sukzessiver Kontraktion der einzelnen Längselemente des längssuspendierten Sinusvenenpräparates resultieren kann, falls nur der Zuwachs an einzelnen Teilkomponenten, bzw. deren Abnahme stetig erfolgt.

gipfeligkeit, worin die Anisochronie von Sinus und Vene zum Ausdruck kommt und eine Verfolgung des Erregungsablaufes in bezug auf seine Richtung möglich wird.

Die Verhältnisse am völlig intakten Herzen entziehen sich somit auch bei dieser Methode der genauen Analyse, denn auch hier führen die am nicht geschädigten Objekte angestellten Beobachtungen zum Bilde einer Isochronie der gleichzeitig registrierten Teile des venösen Vorherzens, ohne daß man dabei zur Annahme einer wirklichen Isochronie berechtigt wäre (s. die vorige Anm.).

Das Vorkommen einer solchen lehnt auch Engelmann aus theoretischen Gründen ausdrücklich ab, da man ja nicht annehmen kann, daß in allen einzelnen Muskelzellen des venösen Vorherzens der spontane Reizbildungsprozeß im gleichen Augenblicke zur Erregung führt; und wenn Engelmann auch von Isochronie und Gleichzeitigkeit spricht, so ist damit ganz offensichtlich eine solche der Wahrnehmung bzw. der instrumentalen Aufzeichnung gemeint.

Nach Engelmann wären es also quantitative Unterschiede in der Erregungsleitung, welche das eine Mal den Ablauf der Kontraktionswelle zu beobachten gestatten, am intakten Herzen ihn aber der Beobachtung entziehen, indem bei nicht geminderter Erregungsleitung das sukzessive Geschehen zum Bilde der Gleichzeitigkeit verschmilzt.

Auf Anregung von Prof. A. Tschermak, der mir auf Grund der oben erwähnten Beobachtungen und gewisser Bedenken gegenüber den vorliegenden literarischen Daten die Physiologie des venösen Vorherzens als ein keineswegs erschöpftes Gebiet bezeichnete, habe ich die im folgenden beschriebenen Versuche unternommen. Dieselben sollten die Frage behandeln, ob die im Prinzip wohl auch am intakten venösen Vorherzen anzunehmende Anisochronie sich durch ein besonderes Suspensionsverfahren doch etwa nachweisen läßt; ob ferner innerhalb des venösen Vorherzens des Frosches und speziell der Ringelnatter de norma eine bestimmte und ob immer dieselbe Stelle Ausgangsort der Erregung sei oder ob diese Stelle wechseln könne.

In zweiter Linie stand die Frage nach den zeitlichen Verhältnissen der zu beobachtenden Erscheinungen.

Der vorliegende Beitrag beschränkt sich auf die mechanographische Bearbeitung des Problems. Die Weiterführung der Versuche, speziell die elektrographische Untersuchung ist seitens des hiesigen Institutes beabsichtigt.

II. Versuchsmethodik:

Bei der beabsichtigten mechanischen Registrierung durch Suspension mußten in Hinblick auf die Fragestellung folgende Anforderungen an die anzuwendende Methode gestellt werden:

1. Gleichzeitige, getrennte Registrierung zweier Stellen des venösen Vorherzens (spez. einer Vene und des Sinus).

2. Isolierung der suspendierten Stellen gegen mechanische Einflüsse von seiten der übrigen pulsierenden Herzteile, besonders gegen den Vorhof, und gegeneinander.

3. Anwendbarkeit bei erhaltenem Kreislauf und möglichst unversehrtem Herzen.

Nachdem in den am Frosch angestellten Vorversuchen, bei welchen der Sinus und die eine obere Hohlvene[1]) nach Abtragung der gleichseitigen Aorta und Umklappen des Herzens auf die Gegenseite suspendiert worden waren, die mechanische Isolierung gegen den Vorhof große Schwierigkeiten bereitet hatte und nur ganz ausnahmsweise gelungen war, ergab sich in der Schlange mit ihrer langgestreckten Herzanlage ein geeigneteres Versuchsobjekt[2]). Verwendet wurde die Ringelnatter (Tropidonotus natrix), die in der hiesigen Gegend verhältnismäßig leicht zu beschaffen war.

Das Versuchstier wurde, nachdem das Zentralnervensystem — ausgehend von einem nur die Wirbelsäule umgreifenden Schnitt in der Nackengegend — unter minimalem Blutverlust bis weit unter das Operationsfeld zerstört worden war, am Rücken liegend auf einer entsprechenden Leiste aus weichem Holz fixiert. Hierauf wurde die Herzgegend durch einen 5—6 cm langen medianen Hautschnitt freigelegt, die beiden freien Hauträndер nach rechts und links über die Kanten der Leiste gespannt und an deren Seitenflächen mittels Reißnägel befestigt, wodurch eine gute Fixierung des Versuchsfeldes zustande kam. Ebenso wurden die Thoraxhälften mit kurzen Nadeln auf der Unterlage fixiert, was das Herz auch von der Seite zugänglich machte. Vor dem Weiterführen der Präparation wurde nun nahe dem kranialen Wundwinkel die Trachea eröffnet und mittels einer bis nahe an die Lunge reichenden Glaskanüle von ungefähr halbem Tracheadurchmesser eine kontinuierliche Sauerstoffdurchlüftung eingeführt (Methode von Volhard[3]). Hierauf legte eine mediane Eröffnung des Perikards Vorhöfe und Kammern, sowie die in ihrem distalem Anteile nicht von den Kammern überlagerte untere Hohlvene frei. Zieht man nun den rechten Schnittrand des Perikards nach der rechten Seite, so wird auch der bisher bedeckte Teil der unteren Hohlvene, sowie der Sinus und die rechte obere Hohlvene zur Ansicht gebracht, indem dabei das Herz nach links sinkt. Das so gespannte Perikard wird am besten in der erwünschten Lage festgehalten, indem man es mit seinem freien Rand an die von der Innenfläche der Haut gebildeten Unterlage antrocknen läßt.

Beobachtet man nun die Bewegungen der sichtbaren Teile des venösen Vorherzens speziell des Sinus und der intraperikardialen Strecke der unteren Hohlvene (die obere Hohlvene eignet sich wegen ihrer Kürze weder zur Beobachtung noch zur Suspension) so sieht man an denselben zwei Arten von Bewegungen:

1. Die sehr kräftigen Eigenkontraktionen, die sehr deutlich vor dem Beginn der Vorhofs- und dementsprechend noch mehr vor dem der Kammersystole einsetzen.

2. Neben dieser Eigenbewegung vollführt der Sinus eine synchron mit der Vorhofsystole beginnende passive Mitbewegung im Sinne einer seitlichen Verschiebung gegen den Vorhof hin.

[1]) Auch die Versuche mit Suspension des Sinus und der unteren Hohlvene mißlangen aus dem gleichen Grunde.

[2]) Dieses Objekt wird seit Jahren von Prof. A. Tschermak zur Demonstration der Automatie der isolierten Hohlvenen benützt, da hier die intraperikardiale Strecke, speziell der Vena cava inferior, besonders lang ist. Beim Kaninchen scheint nach den Erfahrungen des Genannten ein bestimmter Füllungs- bzw. Wanddehnungsgrad eine absolute Bedingung für die Äußerung der Befähigung der Hohlvenen zur automatischen Rhythmik darzustellen.

[3]) Rhythmische künstliche Atmung mußte wegen der Mitbewegung des Versuchsfeldes vermieden werden.

Ebenso macht die untere Hohlvene bei jeder Kammersystole eine Mitbewegung mit der Kammer, welche dadurch verursacht wird, daß die Hinterfläche der Kammer mit der unteren Hohlvene bindegewebig verbunden ist. Selbstverständlich greifen diese von Kammer und Vorhof herrührenden Mitbewegungen wechselseitig auf Sinus und Vene über, solange kein Punctum fixum zwischen diesen beiden Teilen des venösen Vorherzens geschaffen ist.

Um die Eigenbewegungen dieser in Betracht kommenden Abschnitte des venösen Vorherzens ohne störende Einmischung dieser passiven Mitbewegungen registrieren zu können, wurde in folgender Weise vorgegangen: Zwischen die beiden Lamellen, welche die Kammer mit der Vene bindegewebig verbinden, wurde eine sehr feine Schere mit der einen Spitze eingeführt und, unter Ausnützung der durch die Kammersystole erzeugten Spannung der Membranen, zuerst die der einen, dann die der anderen Seite sukzessive abgetragen. Mit der nötigen Vorsicht gelingt es, die Vene ohne Beschädigung bis an ihre Einmündungsstelle in den Sinus von der Kammer zu lösen, wodurch die von der Kammer herrührenden Mitbewegungen ausgeschaltet werden.

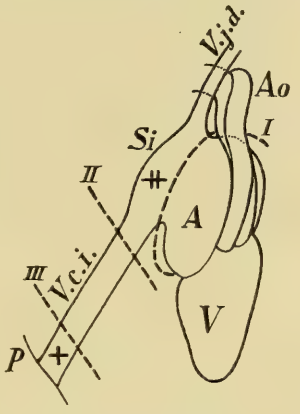

Abb. 1. Herz der Ringelnatter, von rechts gesehen.

Zur Isolierung des Sinus gegen den Vorhof diente ein Faden (in Abb. 1 mit I bezeichnet), der von links her unter den Aorten durchgeführt und über die Sinusvorhofgrenze gelegt wurde. Dieser Faden wurde an der Dorsalseite des Herzens (immer auf der Sinusvorhofgrenze liegend) wieder nach links zurückgeleitet, jedoch nicht (wie bei der ersten Stanniusschen Ligatur) zu einer vollständigen Schlinge geschlossen; sondern es wurden die beiden freien Fadenenden an der linken Lattenseite mit Reißnägeln so befestigt, daß ein ganz leichter Druck auf die Sinusvorhofgrenze ausgeübt wurde. Die Spannung des Fadens kann so abgestuft werden, daß sie genügt, den Sinus von den Bewegungen des Vorhofs weitgehend unabhängig zu machen ohne den Blutstrom merklich zu beeinträchtigen. Es kontrahieren sich nun der Sinus einerseits, andererseits der Vorhof gegen den Faden als Punctum fixum hin.

Eine vollkommene Abisolierung gelingt jedoch nur unter besonders günstigen Umständen[1]); der meist noch bestehende Rest an passiver Mitbewegung des Sinus mit dem Vorhof ist aber aus dem Grunde weniger störend, weil die Überleitungszeit vom Sinus zum Vorhof von solcher Dauer ist, daß die Störung sich erst im abfallenden Teil des Sinusdiagramms geltend macht[2]), während es sich ja bei den vorliegenden Versuchen um Erfassung des Kurvenbeginnes handelt.

Bevor zu der beabsichtigten gleichzeitigen Suspension des Sinus und einer möglichst weit von demselben abliegenden Stelle der Vena cava inf. geschritten werden konnte, war es notwendig zwischen Sinus und dem angrenzenden Teil der unteren Hohlvene einerseits, andererseits zwischen diesem und dem distalen Teil der Vene je ein Punctum fixum zu schaffen, um die Eigenbewegungen der betreffenden Stellen, welche registriert werden sollten, von evtl. seitens der angrenzenden Stellen bewirkten passiven Mitbewegungen zu trennen. (Solche wurden auch

[1]) Siehe Abb. 4 bzw. Kurve B.
[2]) Siehe Abb. 3 und 6 bzw. Kurve A und D.

gelegentlich beim Fehlen der Puncta fixa beobachtet.) Zu diesem Zwecke wurde ein Faden über die Sinusvenengrenze gebrückt (Abb. 1, Faden II); ein weiterer solcher Faden (III) wurde über die untere Hohlvene in einer Entfernung von einigen Millimetern kardialwärts von ihrer Eintrittstelle ins Perikard gebrückt, so daß zwischen dieser Stelle und dem Faden (Abb. 1, Faden III) ein deutlich pulsierender Anteil von der übrigen Vene abgegrenzt wurde. (A. Tschermak hatte in seinen Vorbeobachtungen zu ähnlichem Zwecke kleine Klemmen an Bleistreifen verwendet, welche die seitliche Venenwand ganz leicht faßten.)

Den beiden Fäden wurde, indem sie beiderseits mit Reißnägeln an der Latte befestigt wurden, eine ganz geringe Spannung gegeben, welche die Strömung in der Vene nicht behinderte und doch die beiden registrierten Stellen gut voneinander isolierte. (Hatte z. B. eine der Vene aufgelegte Wattefaser neben der transversalen eine longitudinale Komponente in ihrer Bewegung gezeigt, so verschwand diese nach Anbringung der Fäden sofort; oft genügte deren Gewicht ohne Spannung derselben.)

Nunmehr wurde am Sinus (Abb. 1 bei ++) und am distalen Stück der unteren Hohlvene (Abb. 1 bei +) je eine Suspension angebracht. Zur Suspension wurden die von W. Wiechowski in dieser Verwendung angegebenen Klettenhäkchen (Involucrumblätter von Lappa vulgaris) mit großem Vorteil benützt, welche mittels angeklebter Kokonfäden ihre Bewegung auf die Schreibhebel übertrugen.

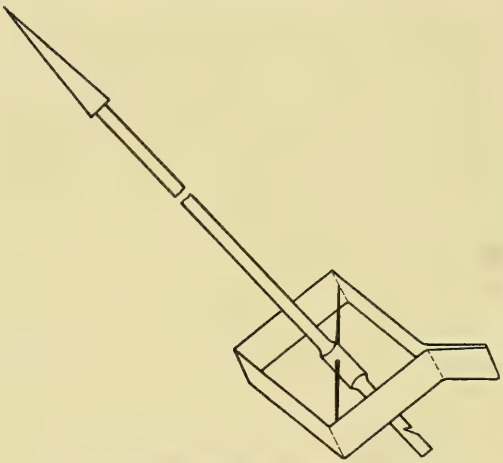

Abb. 2. Form der verwendeten Schreibhebel.

Die zweiarmigen Hebel (Abb. 2), mit denen geschrieben wurde, waren in folgender Weise hergestellt: Ein Strohhalm mittlerer Stärke wurde, mit Ausnahme einer gegen das eine Ende zu gelegenen Stelle, soweit gespalten, daß beiderseits der erwähnten Stelle ein nur etwa 2 mm breiter Spahn stehen blieb. An der Stelle, wo der Strohhalm in voller Zirkumferenz erhalten geblieben war, wurde ein beiderseits zugeschliffenes Stück einer Nähnadel als Achse angebracht und mittels Magnusschem Kitt befestigt. Am kurzen Hebelarm diente eine Kerbe zur Aufnahme des Suspensionsfadens, am langen wurde als Schreiber ein schmaler Streifen aus Zigarettenpapier (wobei dieses in seiner ganzen Länge benützt wurde) befestigt, welches ein Schreiben mit sehr geringer Reibung ermöglichte. Das Gewicht solcher Hebel betrug samt der Achse 0,17—0,18 g.

Als Lager diente ein oben von einer Klemme festgehaltener Rhombus aus federndem Papier, in welchen der Achsenstift eingeklemmt wurde (s. Abb. 2). Der Lagerdruck konnte durch Verschieben der den Rhombus haltenden Klemme variiert und so die Reibung auf das zum Festhalten der Achse eben nötige Maß reduziert werden.

Die Abmessungen der Hebelarme betrugen 140: 12 mm, so daß mit einer nicht ganz 12fachen Vergrößerung geschrieben wurde.

Um die Fußpunkte der Kurven schärfer hervortreten zu lassen, wurden beide Hebel unter ca. 45° schräg nach abwärts gerichtet.

Da die Herstellung der Ordinatenkoinzidenz der beiden Schreibspitzen schwer gelang, wurde auf eine solche verzichtet und nach den bei ruhender Trommel angebrachten Koinzidenzmarken bei der Ausmessung der Kurven eine entsprechende Korrektur angebracht, wie aus den Tafelabbildungen und aus deren Beschreibung zu ersehen ist.

Es kam vor, daß die Schreibspitzen während des Versuches — offenbar durch ihre Hygroskopie — ihre Krümmung änderten; darum wurden die am Anfang und am Ende jedes Trommelumlaufes angebrachten Koinzidenzmarken miteinander verglichen und nur solche Aufnahmen zur Messung verwendet, bei welchen dieselben ihre gegenseitige Lage nicht geändert hatten.

Zur Aufnahme diente ein Ludwig-Baltzarsches Kymographion; die Zeitmarkierung besorgte ein auf $^1/_5$ Sekunden gestellter Chronograph von Jaquet; die Geschwindigkeit betrug rund 37 mm pro Sekunde.

Während seiner ganzen Verwendung wurde das Präparat mit Ringerscher Lösung feucht gehalten.

III. Versuchsergebnisse.

Die Ausmessung der mit der oben beschriebenen Methode gewonnenen Kurven ergab ein wechselndes Verhalten und zwar sowohl in bezug auf den Sinn der Sukzession der beiden registrierten Stellen (Sinus venosus und distaler Anteil der intraperikardialen Strecke der Vena cava inferior), als auch betreffs der zeitlichen Verhältnisse.

Dieses wechselnde Verhalten sei an der Hand eines im Detail wiedergegebenen Versuchsprotokolles und einiger typischer Kurvenausschnitte aufgezeigt. Der Versuch wurde (wie die anderen) so angestellt, daß innerhalb eines Zeitraumes von mehreren Stunden eine Anzahl je fünf bis sechs Perioden (entsprechend einem Trommelumlauf) umfassende Aufnahmen gemacht wurden. Die erste Aufnahme erfolgte sobald als möglich nach dem Präparationsbeginn. In den größeren Zwischenpausen wurden, um Schädigungen der Gefäßwand durch zu lange Dauer des zwar geringen Druckes zu vermeiden, welchen die der Schaffung der Puncta fixa dienenden Fäden ausübten, diese entspannt und die Suspensionshäkchen ausgehängt. (Deshalb bei einigen Aufnahmen die Differenzen in der Entfernung der suspendierten Stellen, weil beim Wiedereinhängen, speziell am Sinus, nicht immer wieder genau dieselbe Stelle getroffen wurde!)

Versuchsprotokoll:

Versuch vom 17. VI. 1919 (Nr. 17).

Mittelgroße Ringelnatter. Präparation wie in der Beschreibung der Methodik angegeben. Suspension des Sinus venosus und des distalen Anteiles der intraperikardialen Strecke der Vena cava inferior.

Zimmertemperatur + 20°. Rückenmark zerstört 4^h 16′; Tracheotomie, Beginn der O_2-Durchlüftung 4^h 26′; Eröffnung des Perikards 4^h 32′; Beginn der Registrierung 4^h 58′.

Aufnahme um $4^h 58'$. Durchschnittliche Dauer einer Periode: 1,5 Sek. Entfernung der suspendierten Stellen: 11,5 mm. Kontraktionsfolge: Sinus **vor** Vena cava inferior.

Tabelle I.

Nr.	Intervall Si_s—Ve_s in Sek.	Entspräche einer Erregungsleitung von mm/Sek.
1	0,05	230
2	0,05	230
3	0,05	230
4	$< 0{,}004$	> 2875
5	0,004	2875
6	0,05	230

Aufnahme um $4^h 59'$. Durchschnittl. Dauer einer Periode: 1,5 Sek. Entfernung der suspendierten Stellen unverändert. Kontraktionsfolge: Sinus **vor** Vena cava inferior.

Tabelle II.

Nr.	Intervall Si_s—Ve_s in Sek.	Entspräche einer Erregungsleitung von mm/Sek.
1	0,04	287
2	0,02	575
3	0,01	1150
4	0,015	767
5	0,02	575
6[1])	0,02	575
7	0,01	1150

Aufnahme um $5^h 15'$. Durchschnittliche Dauer einer Periode: 1,4 Sek. Entfernung der suspendierten Stellen: 11,5 mm. Kontraktionsfolge: Sinus **vor** Vena cava inferior.

Tabelle III.

Nr.	Intervall Si_s—Ve_s in Sek.	Entspräche einer Erregungsleitung von mm/Sek.
1	0,04	287
2	0,04	287
3	0,03	383
4	0,04	287
5	0,04	287
6	0,045	255

Aufnahme um $5^h 43'$. Durchschnittliche Dauer einer Periode: 1,4 Sek. Entfernung der suspendierten Stellen: 13,6 mm. Kontraktionsfolge: Sinus **nach** Vena cava inferior.

Tabelle IV.

Nr.	Intervall Ve_s—Si_s in Sek.	Entspräche einer Erregungsleitung von mm/Sek.
1	Abhebungspunkte unscharf, doch Si nicht vor Ve.	
2	0,01	1360
3	0,015	906
4	0,01	1360
5	0,01	1360
6[2])	0,02	680
7	0,02	680

Aufnahme um $6^h 30'$. Durchschnittliche Dauer einer Periode: 1,5 Sek. Entfernung der suspendierten Stellen: 15 mm. Kontraktionsfolge: Sinus **vor** Vena cava inferior.

Tabelle V.

Nr.	Intervall Si_s—Ve_s in Sek.	Entspräche einer Erregungsleitung von mm/Sek.
1	0,006	2500
2	0,01	1500
3	$< 0{,}01$	> 1500
4	0,007	2143
5	0,02	750
6	0,009	1666

Aufnahme um $6^h 40'$. Durchschnittliche Dauer einer Periode: 1,5 Sek. Entfernung der suspendierten Stellen: 15 mm. Kontraktionsfolge: Sinus **vor** Vena cava inferior.

Tabelle VI.

Nr.	Intervall Si_s—Ve_s in Sek.	Entspräche einer Erregungsleitung von mm/Sek.
1[3])	—	—
2	0,007	2143
3[3])	—	—
4	0,02	750
5	0,01	1500
6[3])	—	—

[1]) Siehe Abb. 3, Kurve A. [2]) Siehe Abb. 4, Kurve B.
[3]) Abhebungspunkte unscharf.

Aufnahme um $6^h 51'$. Durchschnittliche Dauer einer Periode: 1,7 Sek. Entfernung der suspendierten Stellen: 15 mm. Kontraktionsfolge: Sinus **vor** Vena cava inferior.

Tabelle VII.

Nr.	Intervall Si_s—Ve_s in Sek.	Entspräche einer Erregungsleitung von mm/Sek.
1	0,025	600
2	0,01	1500
3	0,02	750
4[1])	0,007	2143
5	0,006	2500

Aufnahme um $7^h 25'$. Durchschnittliche Dauer einer Periode: 1,7 Sek. Entfernung der suspendierten Stellen: 15 mm. Kontraktionsfolge: Sinus **vor** Vena cava inferior.

Tabelle VIII.

Nr.	Intervall Si_s—Ve_s in Sek.	Entspräche einer Erregungsleitung von mm/Sek.
1	Abhebungspunkte unscharf	—
2	0,02	750
3	0,015	1000
4	0,015	1000
5[2])	0,004	3750
6[3])	0,02	750

Allgemeine Vorbemerkugen:

Die Originalkurven erwiesen sich leider als zu fein für direkte Reproduktion; es mußte daher zu relativ großen Umzeichnungen gegriffen werden.

In allen wiedergegebenen Kurven werden bezeichnet mit *S* der registrierte Abhebungspunkt der Sinuskurve, mit der nachträglich eingefügten Marke *C* der um den Betrag des Koinzidenzfehlers verschobene Abhebungspunkt der Sinuskurve und mit *V* der registrierte Abhebungspunkt der Venenkurve, bzw. die Projektion dieser Punkte auf die Zeitmarkierung. Die Kurven sind von links nach rechts zu lesen.

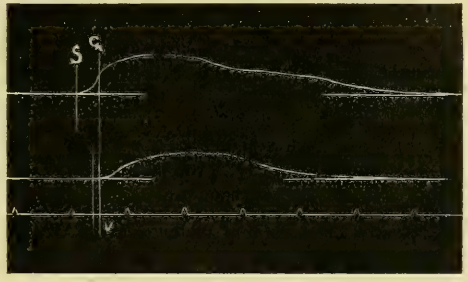

Abb. 3. Kurve A.

Kurve A: ad Versuch vom 17. VI. 1919 (Nr. 17), Tabelle II, Nr. 6. Aufnahme um $4^h 59'$. Oben Sinus, unten Vena cava inferior; Zeit in 0,2 Sek. Isolierung des Sinus gegen den Vorhof unvollkommen, kenntlich an dem protrahierten Abfall der Sinuskurve. Vene praktisch vollkommen isoliert. — Koinzidenz bei Rückverschiebung der Sinuskurve um den Betrag *SC*. Beginn der Sinussystole um den Betrag *CV* vor der Venensystole ($\Diamond$). Messung und Berechnung: 0,2 Sek. = 7,35 mm, $CV = 0{,}75$ mm, ergibt eine Dauer des Intervalls $Si—Ve$ von 0,02 Sek. Entfernung der suspendierten Stellen: 11,5 mm. Daher Wert $c = \frac{l}{t}$, scheinbare Leitungsgeschwindigkeit 575 mm pro Sek.

Kurve B: ad Versuch vom 17. VI. 1919 (Nr. 17), Tabelle IV, Nr. 6. Aufnahme um $5^h 43'$. Oben Sinus, unten Vena cava inferior; Zeit in 0,2 Sek. Die Isolierung des Sinus gegen den Vorhof ist eine praktisch vollkommene. Im abfallenden Teil der

[1]) Siehe Abb. 5, Kurve C.
[2]) Siehe Abb. 6, Kurve D.
[3]) Siehe Abb. 7, Kurve E.

Venenkurve bemerkt man unweit vor dem Erreichen der Nullinie eine Unregelmäßigkeit, die offenbar von einer Erschütterung durch die (zwar durch die Präparation von der Vene getrennte, aber) in nächster Nachbarschaft schlagende Kammer herrührt. Koinzidenz bei Rückverschiebung der Sinuskurve um den Betrag *SC*. Beginn der Venensystole um den Betrag *VC* vor der Sinussystole (Umkehrung der Schlagfolge gegenüber Kurve A!). Messung und Berechnung: 0,2 Sek. 7,7 mm, *VC* 0,75 mm, ergibt eine Dauer des Intervalls *Ve — Si* von 0,02 Sek. Entfernung der suspendierten Stellen: 13,6 mm. Daher Wert $c = \frac{l}{t}$, scheinbare Leitungsgeschwindigkeit 680 mm pro Sek.

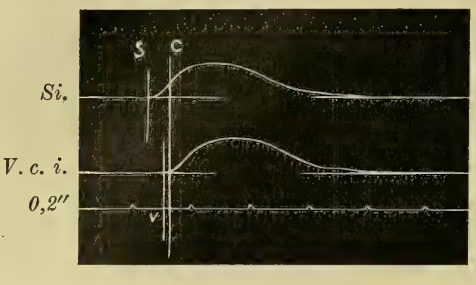

Abb. 4. Kurve B.

Kurve C: ad Versuch vom 17. VI. 1919 (Nr. 17), Tabelle VII, Nr. 4. Aufnahme um 6^h 51′. Oben Sinus, unten Vena cava inferior; Zeit in 0,2 Sek. Isolierung sehr weitgehend. Koinzidenz bei Rückverschiebung der Sinuskurve um den Betrag *SC*. Beginn der Sinussystole um den Betrag *CV* vor der Venensystole (neuerliche Umkehrung der Schlagfolge gegenüber Kurve B, analog Kurve A!). Messung und Berechnung: 0,2 Sek. = 7,52 mm, *CV* = 0,25 mm, ergibt eine Dauer des Intervalls *Si — Ve* von 0,007 Sek. Entfernung der suspendierten Stellen: 15 mm. Daher Wert $c = \frac{l}{t}$, scheinbare Leitungsgeschwindigkeit 2143 mm pro Sek.

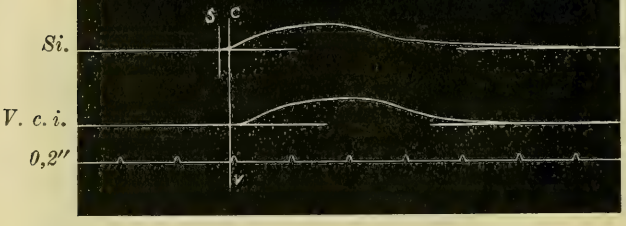

Abb. 5. Kurve C.

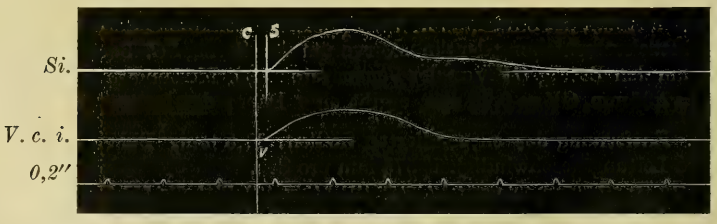

Abb. 6. Kurve D.

Kurve D: ad Versuch vom 17. VI. 1919 (Nr. 17), Tabelle VIII, Nr. 5. Aufnahme um 7^h 25′. Oben Sinus, unten Vena cava inferior; Zeit in 0,2 Sek. Isolierung des Sinus gegen den Vorhof unvollkommen. Koinzidenz bei Vorverschiebung der Sinus-

kurve um den Betrag *SC*. Beginn der Sinussystole um den Betrag *CV* vor der Venensystole. Messung und Berechnung: 0,2 Sek. = 7,3 mm, *CV* = 0,15 mm, ergibt eine Dauer des Intervalls *Si* — *Ve* von 0,004 Sek. Entfernung der suspendierten Stellen 15 mm. Daher Wert $c = \frac{l}{t}$, scheinbare Leitungsgeschwindigkeit 3750 mm pro Sek.

Kurve E: ad Versuch vom 17. VI. 1919 (Nr. 17), Tabelle VIII, Nr. 6. Aufnahme um $7^h 25'$. Oben Sinus, unten Vena cava inferior; Zeit in 0,2 Sek. Isolierung des Sinus gegen den Vorhof unvollkommen. Koinzidenz bei Vorverschiebung der Sinuskurve um den Betrag *SC*. Beginn der Sinussystole um den Betrag *CV* vor der Venensystole. Messung und Berechnung: 0,2 Sek. = 7,2 mm, *CV* = 0,7 mm, ergibt eine Dauer des Intervalls *Si* — *Ve* von 0,02 Sek. Entfernung der suspendierten Stellen 15 mm. Daher Wert $c = \frac{l}{t}$, scheinbare Leitungsgeschwindigkeit 750 mm pro Sek.

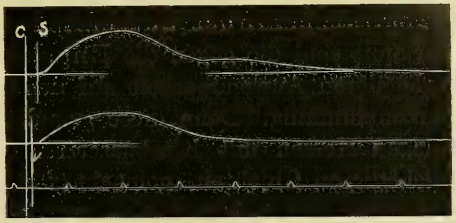

Abb. 7. Kurve E.

Aus dem angeführten Beispiele wird ersichtlich, daß bei spontan schlagenden, in situ belassenen Schlangenherzen die Schlagfolge von Vena cava inferior und Sinus venosus wechseln kann. Während einer Beobachtungsdauer von nicht ganz zweieinhalb Stunden sehen wir im Anfange des Versuches die Systole des Sinus venosus vor der des suspendierten Abschnittes der Vena cava inferior beginnen (Tabelle I bis III und Abb. 3, Kurve A), dann kommt es zur Umkehr der Schlagfolge (Tabelle IV und Abb. 4, Kurve B), welche später durch neuerlichen Wechsel zum Anfangstypus zurückkehrt (Tabelle V—VIII und Abb 5—7, Kurve C—E). Damit in Übereinstimmung stehen auch die Resultate der übrigen angestellten Versuche, welche zum Teil ebenfalls einen Wechsel der Schlagfolge zeigten, teils den einen oder den anderen Typus erkennen ließen. Daß im Durchschnitt eine größere Anzahl von Fällen zur Beobachtung kam, in denen der Sinus vorausging, scheint mir nicht ohne weiteres zu einem Schluß auf das häufigere Vorkommen dieser Schlagfolge zu berechtigen, da es von der Versuchsdauer und dem zufälligen zeitlichen Zusammentreffen der Aufnahmen mit der einen oder anderen eben herrschenden Schlagfolge abhängen kann, welche von beiden häufiger angetroffen wurde. Damit hängt es offenbar auch zusammen, daß bei einigen Versuchen kein Wechsel in der Schlagfolge beobachtet wurde, sei es, daß ein solcher während der ganzen Versuchsdauer nicht stattgefunden hat oder daß sich ein zweimaliger Wechsel in den Pausen zwischen je zwei Aufnahmen abspielte.

Aus den vorliegenden Resultaten geht also hervor, daß innerhalb des in situ belassenen, blutdurchströmten Vorherzens der Ringelnatter keine wahre Isochronie der einzelnen Anteile des venösen Vorherzens, vielmehr nachweisbare Anisochronie herrscht, und daß die Schlagfolge oder Metachronie der registrierten Teile desselben wechseln kann, was die Annahme eines unveränderlich lokalisierten Erregungsbeginnes ausschließt.

Somit sind die gegen die Engelmannschen Beobachtungen bzw. gegen deren Anwendbarkeit auf das intakte Herz vorgebrachten Bedenken hinfällig. Denn diese gründeten sich auf den Umstand, daß jene an Herzen mit herabgesetzter Leitungsgeschwindigkeit, also an geschädigten Objekten, gemacht worden waren, und da bei unseren Versuchen, bei welchen keine merkliche Schädigung vorhanden war, der von Engelmann postulierte Wechsel in der Schlagfolge sich einstellte, wird die von diesem Autor begründete Anschauung in dem Sinne bestätigt, daß sich innerhalb des venösen Vorherzens der Ringelnatter und wohl auch des Frosches keine Stelle findet, welche als stabiler, nomotoper Ort des Erregungsbeginnes anzusprechen wäre.

Das oben Gesagte gilt — wie nachdrücklich hervorgehoben sei — nur für die am venösen Vorherzen der Schlange und wohl auch des Frosches herrschenden Verhältnisse, während für Säugetier sowie Mensch eine reguläre Führung durch den Keith-Flackschen Knoten bzw. das Wenkebachsche Winkelstück nicht zu bezweifeln ist[1]).

[1]) Siehe speziell den Nachweis mit der Methode lokaler Kühlung seitens H. Adam, Experimentelle Untersuchungen über den Ausgangspunkt der automatischen Herzreize beim Warmblüter. Ach. f. d. ges. Physiol. **111**, 607. 1906; K. Brandenburg und P. Hoffmann, Über die Folgen der Abkühlung des Sinusknotens und des Vorhofsknotens am isolierten Warmblüterherzen. Zentralbl. f. Physiol. **25**, 916. 1911; G. Ganter und A. Zahn, Experimentelle Untersuchungen am Säugerherzen über Reizbildung und Reizleitung in ihrer Beziehung zum spezifischen Muskelgewebe. Arch. f. d. ges. Physiol. **145**, 335, vgl. auch ebenda **151**, 247. 1912; **154**, 492. 1913 und Dtsch. Arch. f. klin. Med. **129**, 137. 1919 — im Anschlusse an Wybauw und Lewis für eine normale Führung durch den Sinusknoten gegenüber M. Flack. Diese Autoren grenzten das Gebiet zwischen Sulcus terminalis des Herzohrcavawinkels und Mitte zwischen den Einmündungsstellen der beiden oberen Hohlvenen als Stelle der „Ausgangsreize" ab. — Vgl. ferner L. Frédericq, Sur les pulsations de la veine cave supérieure et les oreillettes du cœur chez le chien. Bull. acad. de Belgique 1901, p. 126; K. F. Wenkebach, Über die Dauer der kompensatorischen Pause nach Reizung der Vorkammer des Säugetierherzens. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1903, S. 57; vgl. auch 1906, S. 297; H. E. Hering, Verhandlungen der D. pathol. Ges. 1910, S. 39 und Die Reizbildungsstellen der supraventrikulären Abschnitte des Säugetierherzens und des menschlichen Herzens. Arch. f. d. ges. Physiol. **148**, 169. 1912; S. Garten, Über die Verwendung der Differentialelektroden am Säugetierherzen. Skand. Arch. f. Physiol. **29**, 114. 1913; W. Sulze, Ein Beitrag zur Kenntnis des Erregungsablaufes im Säugetier-

Bereits für die Schildkröte wird von Meek (mit Eyster und Schlomovitz) ein bestimmter Teil des venösen Vorherzens, und zwar eine Stelle des Sinus-Vorhofringes als regulärer Schrittmacher betrachtet, obzwar auch hier wie beim Säugerherzen (H. E. Hering[1]), Ganter und Zahn, Meek und Eyster) eventuell mit einer gewissen Wanderung der reizerzeugenden Stellen zu rechnen sein dürfte; hingegen gibt Garrey[2]) für die Schildkröte ein Vorangehen der rechten Hohlvenen vor dem Sinus, ein Nachfolgen der linken Cava superior an, welche isoliert deutlich langsamer pulsiert.

Vor der Behandlung des zweiten Punktes unserer Fragestellung (nach den zeitlichen Verhältnissen bei der Sukzession von Sinus und unterer Hohlvene) möchte ich ausdrücklich betonen, daß meine diesbezüglichen Daten keinen Anspruch auf ziffernmäßige Gültigkeit machen können, sondern lediglich einen Schluß auf die Größenordnung der gefundenen Werte gestatten. Denn erstens kann — zumal bei der technisch beschränkten Trommelgeschwindigkeit — die manchmal erhebliche Unschärfe der Abhebungspunkte zur Fehlerquelle werden, zweitens noch mehr der Umstand, daß ja nicht nur die unmittelbar suspendierte Stelle, sondern auch die ihr näher benachbarten auf den Hebel bewegend einwirken. Aus diesem Grunde muß die der Berechnung der Leitungsgeschwindigkeit zugrunde gelegte Entfernung der suspendierten Stellen nicht mit dem Abstand jener Stellen vollkommen zusammenfallen, welche den Hebeln die erste Bewegung erteilen.

Doch wenn man auch — unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen — lediglich die Größenordnung der aus dem Intervall zwischen Beginn der Sinus- und Venensystole und dem Abstande der suspendierten Stellen errechneten scheinbaren Leitungsgeschwindigkeiten betrachtet, muß einerseits der sehr erhebliche Wechsel, andererseits die Höhe mancher Werte auffallen. (Hierzu siehe Tabelle I Nr. 4 und 5, II Nr. 3 und 7, IV Nr. 2, 4 und 5, V Nr. 1—4 und 6, VI Nr. 2 und 5, VII Nr. 2, 4 und 5, VIII Nr. 3—5, von denen Nr. 4 der Tabelle VII

herzen. Zeitschr. f. Biol. **60**, 495. 1913; endlich J. A. E. Eyster und W. T. Meek, Heart **5**, 119, 134, 227. 1914 und Amer. journ. of physiol. **34**, 368. 1914. — Betreffs Vogelherz vgl. E. Mangold und T. Kato, Über den Erregungsursprung im Vogelherzen. Arch. f. d. ges. Physiol. **157**, 1. 1914; vgl. auch **160**, 91. 1914 und **175**, 327. 1919 sowie M. Flack, Arch. internat. de physiol. **11**, 120. 1911 und P. Firket, Ibidem **12**, 22. 1912.

[1]) H. E. Hering, Arch. f. d. ges. Physiol **82**, 24. 1900 u. Zentralbl. f. Physiol. **19**, 129. 1905.

[2]) W. J. Meek, Proc. soc. exp. biol. **11**, 100. 1914; Amer. journ. of physiol. **37**, 177. 1915 (mit J. A. E. Eyster und B. H. Schlomovitz); **39**, 291. 1916 (mit I. A. E. Eyster); B. H. Schlomovitz und C. S. Chase, Ibid. **41**, 112. 1918; W. E. Garrey, Rhythmicity in the turtles heart and comparison of action of the two vagus nerves. Amer. journ. of physiol. **28**, 336. 1911.

und Nr. 5 der Tabelle VIII in der Abb. 5 und 6 bzw, Kurve C und D als Beispiele besonders hoher Werte bzw. kurzer Intervalle abgebildet sind.)

Wenn auch länger dauernde Zeiten von ziemlicher Konstanz von Sinn und Größe des Sinus-Hohlvenenintervalls vorkommen, so ist doch ein Umschlag des Sinnes oder ein Wechsel von hohen mit relativ niederen Werten häufig und regellos. Diese sprunghafte Zu- und Abnahme, welche wir einer angenommenen Leitungsgeschwindigkeit zumessen müßten, kann nicht mit dem von Engelmann nachgewiesenen negativ dromotropen Einflusse der Systole auf die Leitungsgeschwindigkeit der Erregung im venösen Vorherzen erklärt werden, da es sich bei der von Engelmann erwiesenen Erscheinung um eine konstante Folge der Systole handelt, bei welcher eine gesetzmäßige Beziehung mit der seit der letzten Systole verflossenen Zeit besteht. Dabei ist die dromotrope Hemmungswirkung unmittelbar nach der Systole maximal, um von da an abzunehmen, so daß die geringen Schwankungen, welchen die Dauer der spontanen Perioden während der nur 5—7 Perioden umfassenden Zeit einer Aufnahme unterworfen war, nicht zur Erklärung der dabei auftretenden sprunghaften Änderungen der „Leitungszeiten" von einer in die andere Größenordnung herangezogen werden können, zumal „Leitungsgeschwindigkeit" und Dauer der Periode sich ebensooft in gleichem, wie in entgegengesetztem Sinne änderten. Diese aus den Tabellen I—VIII[1]) ersichtlichen regellosen, sprunghaften Schwankungen des Sinus-Hohlvenenintervalls zeigten sich bei allen Versuchen (mit einer einzigen, gleich anzuführenden Ausnahme) — gleichgültig, ob ein Vorangehen des Sinus oder der Vene oder ein Wechsel in der Schlagfolge zur Beobachtung gelangte.

Ein einziger Versuch (V. 14a) zeigte — abweichend von allen anderen — weitgehende Konstanz des Sinus-Hohlvenenintervalls unter ständigem Vorausgehen des Sinus, obzwar die Beobachtungsdauer etwa $1^1/_2$ Stunden betrug. Die in den fünf dabei gemachten Reihenaufnahmen auftretenden Schwankungen sind — im Gegensatze zu den bei allen übrigen Versuchen gefundenen sprunghaften Änderungen — so gering, daß sie sogar einfach auf Mängel der Methodik bezogen werden könnten. Ein Auszug aus dem Versuchsprotokolle mag das eben Gesagte ergänzen.

Versuch vom 11. VI. 1919 (Nr. 14 a).

Mittelgroße Ringelnatter; Zimmertemperatur + 21,5°; Rückenmark zerstört $3^h\,15'$; Tracheotomie, Beginn der O_2-Durchlüftung $3^h\,24'$; Eröffnung des Perikards $3^h\,35'$.

Bis gegen $4^h\,30'$ Suspensionsversuche an der unteren Hohlvene allein zum Ausprobieren verschiedener Isolierungsarten. Dann unter Anwendung der eingangs beschriebenen Methodik Suspension des Sinus venosus und des distalen Anteiles der intraperikardialen Strecke der Vena cava inferior:

[1]) Vgl. auch die beiden aufeinanderfolgenden Kurven D und E.

1. Aufnahme um $4^h\,50'$. Durchschnittliche Dauer einer Periode: 1,06 Sek. Entfernung der suspendierten Stellen: 11,3 mm. Kontraktionsfolge: Sinus **vor** Vena cava inferior.

Tabelle IX.

Nr.	Intervall Si_s—Ve_s in Sek.	Entspräche einer Erregungsleitung von mm/Sek.
1	0,06	188
2	0,075	151
3	0,075	151
4	0,065	174
5	0,075	151
	Mittel	**163**

5. Aufnahme um $6^h\,26'$. Durchschnittliche Dauer einer Periode 1,06 Sek. Entfernung der suspendierten Stellen 11,3 mm. Kontraktionsfolge: Sinus **vor** Vena cava inferior.

Tabelle X.

Nr.	Intervall Si_s—V_s in Sek.	Entspräche einer Erregungsleitung von mm/Sek.
1	0,07	161
2 [1])	—	—
3	0,065	174
4	0,07	161
5	0,06	188
6	0,08	141
7 [2])	0,08	141
8 [2])	0,07	161
	Mittel	**161**

Die dazwischen liegenden Aufnahmen um $5^h\,15$, $5^h\,43$, $5^h\,54$ und $6^h\,26$ ergeben durchaus gleiche Resultate, so daß zur Illustration der relativen Konstanz der für die Leitungsgeschwindigkeit errechneten Werte nur die erste und die letzte Aufnahme detailliert wiedergegeben wurde.

Kurve F und F′: ad Versuch vom 11. VI. 1919 (Nr. 14a). Tabelle X, Nr. 7 und 8. Aufnahme um $6^h\,26'$. Oben Sinus, unten Vena cava inferior; Zeit in 0,2 Sek.

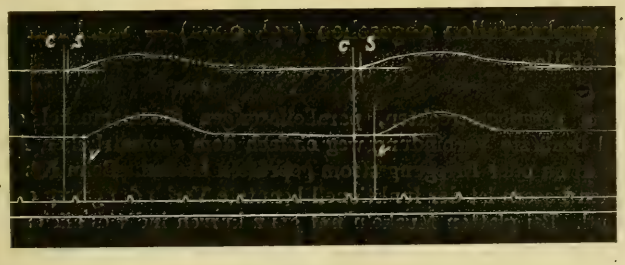

Abb. 8. Kurve F und F′.

Isolierung des Sinus gegen den Vorhof unvollkommen. Koinzidenz bei Vorverschiebung der Sinuskurve um den Betrag CS. Beginn der Sinussystole um den Betrag CV (bei F und F′ nicht gleich) vor der Venensystole. Messung und Berechnung: 0,2 Sek. = 7,25 mm, für F: $CV = 3{,}00$ mm ergibt eine Dauer des Intervalls $Si - Ve$ von 0,08 Sek.; für F′: $CV = 2{,}6$ mm ergibt eine Dauer des Intervalls $Si - Ve$ von 0,07 Sek. Entfernung der suspendierten Stellen 11,3 mm. Daher Wert $c = \frac{l}{t}$, diesfalls anscheinend echte Leitungsgeschwindigkeit für F 141 mm pro Sek.; für F′ 161 mm pro Sek.

[1]) Abhebungspunkt unscharf.
[2]) Siehe Abb. 8 bzw. Kurve F und F′.

Es bleibt die Frage zu behandeln, ob die Größenordnung der gefundenen Werte des Sinus-Venenintervalls eine solche ist, daß sie — bei Berechnung auf den Abstand der suspendierten Stellen — auf Leitung innerhalb des venösen Vorherzens bezogen werden können. Die Geschwindigkeit der Erregungsausbreitung ist zwar an einem nur auf zugeführte natürliche oder künstliche Reize tätigen Gebilde ohne weiteres zu bestimmen, wenn nur der Reiz möglichst punktuell einwirkt (beispielsweise wenn bei künstlicher, und zwar elektrischer Reizung die Stromfäden der reizenden Kathode an beschränkter Stelle relativ hohe Dichte besitzen) und wenn die Länge des funktionell benutzten Verbindungsweges zwischen den beiden verglichenen Punkten feststellbar ist[1]). Nicht so aber an einem in selbständiger Rhythmik begriffenen Organe, wie es normalerweise das venöse Vorherz ist. Nur in den Tätigkeitspausen wäre — die Möglichkeit punktueller Reizung vorausgesetzt — eine reinliche Bestimmung möglich; allerdings dürften die in dieser Zustandslage ermittelten Werte infolge postsystolischer Depression[2]) (Gaskell 1883, Engelmann 1894, 1897, 1903, Bethe 1903) andere sein als während der spontanen Tätigkeit. Zweifellos in noch höherem Maße abweichend sind die Werte, welche bei Stillstehen der spontanen Pulsation infolge von Vagusreizung oder von Absterben ermittelt werden. Für die während der normalen Rhythmik des venösen Vorherzens in Betracht kommende Leitungsgeschwindigkeit lassen sich demgemäß — von wahrscheinlich anomalen Ausnahmsfällen abgesehen (vgl. oben) — wohl nur Schätzungswerte aufstellen.

[1]) Beim geradegestreckten, parallelfaserigen Skelettmuskel entspricht der funktionell benützte Verbindungsweg einfach dem geometrischen Abstand beider auf Kontraktion oder Erregungsstrom geprüften Stellen. Beim Nerven mit wellig verlaufenden Fasern ist der funktionell benutzte Verbindungsweg etwas länger als der Abstand. Bei glatten Muskeln mit ganz kurzen individualisierten Elementen und verbindendem Nervenplexus ist ein Verhältnis von funktionell benutztem Verbindungsweg und geometrischem Abstand der verglichenen Stellen nicht angebbar; die errechnete Leitungsgeschwindigkeit hat hier nur die Bedeutung eines grob empirischen, nicht analysierbaren Bruttowertes. Aber auch beim Herzen mit der komplizierten Bündelung seiner Muskulatur (von der heute zwar sehr unwahrscheinlich gewordenen Eventualität einer nervösen Erregungsleitung im Herzen ganz abgesehen!) ist die Identifizierung von funktionell benütztem Verbindungsweg und geometrischem Abstand einigermaßen problematisch. Die künstliche Herstellung eines Zickzackstreifens aus der Kammer (A. Fick 1874, Engelmann 1875) oder dem Vorhofe (Gaskell 1883) schafft zwar schematisch einfachere Verhältnisse, verändert jedoch zweifellos den Wert der Leitungsgeschwindigkeit gegenüber der Norm; so fand Engelmann (Arch. f. d. ges. Physiol. **11**, 465, speziell 480. 1875) am Kammerstreifen des Froschherzens Werte von 10—30 mm pro Sekunde.

[2]) Siehe F. B. Hofmann, Allgemeine Physiologie des Herzens. Handb. der Physiol., herausgegeb. von W. A. Nagel, Bd. I (1), S. 251, 252, 259. Braunschweig 1905.

Die Leitungsgeschwindigkeit — sei sie bei Ausbreitung der natürlichen Erregung oder bei künstlicher Reizung myographisch oder elektrographisch bestimmt — erweist sich für die einzelnen Herzmuskelanteile, speziell für die in abhängiger Pulsation begriffenen Herzabschnitte, als sichtlich verschieden. Mit den eben angedeuteten Vorbehalten seien folgende Werte verzeichnet (vgl. Tabelle XI).

Tabelle XI[1]).

Leitungsgeschwindigkeit pro Sek.	Frosch	Schildkröte	Warmblüter
A. im Vorhof	200—100 mm (durchblutet) 177—38 mm (ausgeschnitten) 17,7—6,4 mm (insultiert) [Engelmann[2])]	120 mm (bei 12° C — Gotch)	640—1260 mm (Herzohr) am Hund (Th. Lewis]
B. im atrioventrikularen Verbindungssystem	12—1,5 mm (bei 0,25—2,0″ A_s—V_s und 3 mm Systemlänge) 40—29 mm (und zwar 40 bis 35 mm ausgeschnitten, 12—16° C, myographisch; 40—29 mm elektrograph.), auf 50 mm geschätzt für intakten Zustand (Engelmann)		500—1000 mm geschätzt (bei 0,13 bis 0,24″ A_s—V_s und etwa 50 mm Systemlänge b. Menschen; Schätzung von Tschermak)
C. in der Kammer	100 mm (Burdon-Sanderson u. Page) 320 mm (Clement[3]) [25 mm bei Bdellostoma Dombeyi — Carlson])	90 mm (bei 12° C — Gotch)	3000 mm (Bayliss u. Starling) 1000—3000 mm am Kaninchen (Gotch) 2000—4000 mm (Schlüter) 300—8000 mm (Reid)

[1]) Vgl. die älteren Zusammenstellungen bei Th. W. Engelmann, Arch. f. d. ges. Physiol. **56**, 193. 1894 und Dtsch. Klinik **4**, 233. 1903; H. E. Hering, Arch. f. d. ges. Physiol. **86**, 568. 1901; A. Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. S. 436ff. Leipzig 1903. — Über den Einfluß der Temperatur auf die Geschwindigkeit der Erregungsleitung im Froschherzen vgl. C. Amsler und E. P. Pick, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **84**, 234. 1918.

[2]) a. a. O. In besonderen Versuchen hat der Autor den Nachweis erbracht, daß die Leitungsgeschwindigkeit innerhalb des Vorhofs und der Kammer bei positiv- oder negativ-inotroper Nervenwirkung unverändert bleibt. (Die Unabhängigkeit der inotropen Nervenwirkungen von der Leitungsfähigkeit des Herzens für motorische Reize. Arch. f. [Anat. u.] Physiol. 1902, S. 102.)

[3]) E. Clement, Über eine neue Methode zur Untersuchung der Fortleitung des Erregungsvorganges im Herzen. Zeitschr. f. Biol. **58**, 110, 1912 findet bei Untersuchung mit Differentialelektroden bei natürlicher Tätigkeit fast gleichzeitige Erregung an allen Punkten der Kammeroberfläche (Frosch, Schildkröte; für den Warmblüter vgl. W. Erfmann, Zeitschr. f. Biol. **61**, 155, 1913), hingegegen bei künstlicher Reizung obigen Wert (Frosch).

Diesen Werten zufolge steht anscheinend der Vorhof (mit etwa 200 mm optimal, Frosch) der Kammer (mit etwa 100 mm, nach Clement 320 mm optimal, Frosch) an Leitungsvermögen um etwa das zweifache voran. Hingegen steht das AV-System anscheinend bedeutend (mit höchstens ein Viertel der Vorhofsleitungsgeschwindigkeit) hinter beiden zurück[1]). Will man auf diese Werte eine Schätzung des Leitungsvermögens im venösen Vorherzen gründen, so könnte man entweder entsprechend dem höheren Automatiegrade noch über den Vorhofswert auf etwa 200—1000 mm hinaufgehen oder in Analogie zum AV-System auf etwa 50—100 mm heruntergehen. Die in dem Ausnahmsfall (Versuch 14a Tabelle IX und X, Abb. 8, Kurve F und F′) ermittelten Werte von 141—188 mm —Mittel um 160 — entsprechen der Größenordnung der Vorhofswerte. Hingegen gehen die rechnerischen Werte von anderen Versuchen wie Nr. 17 mit einem Maximum von 3750 mm über die erstere Möglichkeit noch hinaus, so daß es wohl sehr unwahrscheinlich ist, daß sie einer einfachen einsinnigen Erregungsausbreitung oder Überleitung von der einen suspendierten Stelle zur anderen entsprechen.

Übrigens scheint das Leitungsvermögen mit dem Grade der Befähigung zu automatischer Rhythmik und mit der Schlagfrequenz (bei selbständigem Rhythmus) nicht einfach parallel zu gehen — wenigstens rangiert das AV-System an subsidiärer Automatie vor dem Vorhof, für den hinwiederum oben höhere Leitungswerte angegeben wurden. Ebenso muß es dahin gestellt bleiben, ob zwischen Leitungsvermögen und Differenzierungshöhe bzw. Fibrillenzahl ein glatter Parallelismus besteht. Jedenfalls wäre es unberechtigt, aus der höchstgradigen Automatiebefähigung und aus der raschesten Schlagfolge des venösen Vorherzens schon auf das Bestehen maximaler Leitungsgeschwindigkeit daselbst schließen zu wollen.

Aber selbst wenn dies zutreffen sollte, so wäre die Annahme einer bald sehr hohen, bald relativ niedrigen oder sprunghaft in hohem Grade wechselnden Leitungsgeschwindigkeit im venösen Vorherzen sehr fragwürdig zu nennen.

Im Hinblick auf diese Konsequenz einerseits, andererseits in Anbetracht der auffallenden Größenordnung, die wir einer „Leitungsgeschwindigkeit" häufig zumessen müßten, scheint es nicht möglich, die in den meisten Versuchen gewonnenen Resultate unter der Voraussetzung, daß die registrierten *Si* – *Ve* Intervalle (bzw. *Ve* – *Si* Intervalle) als einfache, einsinnige Überleitungszeiten aufzufassen seien, befriedigend zu erklären. Nur in dem einen Ausnahmsfall mit konstantem Vorausgehen des Sinus und besonderer Größe wie angenäherter Konstanz des Sinushohlvenenintervalls ist die Annahme einer einfachen Überleitung von dem einen Suspensionspunkte zum anderen, also die Vorstellung, daß die führende Stelle des venösen Vorherzens mit der Sinusmitte zusammenfiel oder gar noch jenseits dieser gegen den Vorhof zu gelegen war, recht annehmbar und wahrscheinlich. Für diesen Fall ergibt sich eine Leitunggeschwindigkeit im venösen Vorherzen von etwa 160 mm — also von der Größenordnung der für den durchbluteten Vorhof von Kaltblütern ermittelten Werte. Allerdings ist dieser Fall — wenigstens was die

[1]) Als Überleitungszeit von Sinus auf Vorhof geben C. Billard, A. Mougeot und E. Merle (Compt. rend. de la soc. de biol. **77**, 65. 1914) für Ringelnatter, Viper und Schildkröte 0,27″, von Vorhof auf Kammer 0,5″, als Sinus-Kammer-Systolenintervall 0,66″ an.

Lage der führenden Stelle anbelangt — wohl als abnorm zu betrachten; er wurde nämlich bei einem Versuchstiere beobachtet, dessen Vene vorher zur Erprobung verschiedener Isolierungsmethoden benützt worden war. Daher ist es wahrscheinlich, daß eine Schädigung der Vene erfolgt war, welche erst infolgedessen in eine stabile Abhängigkeit vom Sinus geriet, bzw. daß bis auf eine konstant führendgebliebene Stelle des Sinus das übrige venöse Vorherz in seiner Reizbildung beeinträchtigt war.

Für alle anderen „normalen" Versuche mit wechselnder Folge des Kontraktionsbeginnes und relativ kurzem sowie sprunghaft wechselndem Intervall ist eine Erklärungsmöglichkeit wohl nur in der Anschauung gegeben, daß es sich um Differenzerscheinungen besonderer Art handelt. Solche könnten auf zweierlei Art zustande kommen.

1. Unter Beibehaltung der Engelmannschen Vorstellung, daß die Erregung an einer einzigen, wenn auch wechselnden Stelle des venösen Vorherzens beginnt und von dieser aus die anderen zwar auch im Sinne von spontaner Reizerzeugung befähigten, aber in diesem Augenblicke noch nicht in Tätigkeit getretenen Stellen durch Leitung miterregt werden, könnte man sich vorstellen, daß in jenen Fällen, in denen man bei Annahme einer Erregungsleitung in einer Richtung zu jenen hohen Werten gelangt, der zuerst erregte Punkt zwischen die beiden suspendierten Stellen zu liegen kam. Die Größe des Intervalles (t) zwischen dem Kontraktionsbeginn der beiden suspendierten Stellen wäre unter dieser Annahme, bei gleichbleibender Leitungsgeschwindigkeit (c), lediglich abhängig von der Lage des Ortes des Erregungsbeginnes gegen die beiden suspendierten Stellen (voneinander um l entfernt, von diesem Orte um m bzw. n abstehend) und sowohl die Veränderlichkeit des Intervalles, wie der Wechsel der Schlagfolge wäre mit dem Wandern der durch ihren früheren Erregungsbeginn führend werdenden Stelle zu erklären. Dabei wären die Intervalle, wenn die führende Stelle in die Zwischenstrecke zu liegen kommt, als Differenzen der Leitungszeiten in der einen (m) und in der anderen Teilstrecke (n) zu betrachten. Nur im Grenzfalle, daß die führende Stelle mit einem der beiden suspendierten Punkte zusammentrifft oder außerhalb der Zwischenstrecke fällt, würden die Intervalle einfachen Überleitungszeiten entsprechen. In diesem Falle ist die Leitungsgeschwindigkeit nach der Formel $c = \frac{l}{t}$ zu berechnen; im ersteren Falle entspricht das Intervall t der Formel $\frac{m - n}{c'}$, wobei $l = m + n$, $m > n$ ist. Man ersieht ohne weiteres, daß für c' alle Werte zwischen c (bei $n = 0$, $m = l$) und Null (bei $m = n$) möglich sind, jedoch der im Einzelfalle zutreffende aus dem Intervallwert t und der Strecke l ohne Kenntnis der Lage der führenden Stelle, d. h. ohne Kenntnis der Länge der Teilstrecke m

(oder n) nicht bestimmbar ist[1]). Setzt man den abgerundeten Mittelwert 160 mm aus Tabelle IX und X (Versuch 14a vom 11. VI. 1919) auch für c' in Versuch 17 (vom 17. VI. 1919) bzw. Tabelle I—VIII als gültig an, so ergibt sich folgende Lage der führenden Stelle (Tabelle XII).

Tabelle XII.

Einzelbeobachtung Tab.	Nr.	t Sek.	l mm	$\frac{l}{t}$ mm/Sek.	Ber. Abstand der führenden Stelle vom Sinussuspensionspunkt m mm	vom Hohlvenensuspensionspunkt n mm
I	1, 2, 3, 6	0,05	11,5	230	1,75 <	9,75
	5	0,004	11,5	2875	5,43 <	6,07
					δ = 3,68 mm	
II	1	0,04	11,5	287	2,55 <	8,95
	2, 5, 6	0,02	11,5	575	4,15 <	7,35
	3, 7	0,01	11,5	1150	4,95 <	6,55
	4	0,015	11,5	767	4,55 <	6,95
					δ bis 2,4 mm	
IV	2, 4, 5	0,01	13,6	1360	7,6 >	6,0
	3	0,015	13,6	906	8,0 >	5,6
	6, 7	0,02	13,6	680	8,4 >	5,2
					δ bis 0,8 mm	
V	1	0,006	15,0	2500	7,02 <	7,98
	2	0,01	15,0	1500	6,7 <	8,3
	5	0,02	15,0	750	5,9 <	9,1
					δ bis 1,12 mm	
VI	2	0,007	15,0	2143	6,94 <	8,06
	4	0,02	15,0	750	5,9 <	9,1
	5	0,01	15,0	1500	6,7 <	8,3
					δ bis 1,04 mm	
VII	1	0,025	15,0	600	5,5 <	9,5
	5	0,006	15,0	2500	7,02 <	7,98
					δ = 1,52 mm	
VIII	2, 6	0,02	15,0	750	5,9 <	9,1
	3, 4	0,015	15,0	1000	6,3 <	8,7
	5	0,004	15,0	3750	7,18 <	7,82
					δ bis 1,28 mm	

Aus der vorstehenden Übersicht ergibt sich, daß schon ein mäßiges Hin- und Herschwanken oder Wandern der führenden Stelle zwischen dem suspendierten Sinuspunkte und dem suspendierten Hohlvenenpunkte genügen würde, um bei gleichbleibender Leitungsgeschwindig-

[1]) Unter der Voraussetzung, daß c' eine bei gleicher Zustandslage konstante Größe ist, welche dem oben Gesagtem zufolge nur gleich oder kleiner als c sein kann, gibt die kleinste für c gefundene Zahl die obere Grenze der für c' möglichen Werte an. Die kleinsten bei allen normalen Versuchen für c ermittelten Werte liegen nahe an 200; es kann also auch in Unkenntnis der relativen Lage der führenden Stelle zu den Suspensionsstellen ausgesagt werden, daß c' wohl kleiner, nicht aber erheblich größer als 200 mm/Sek. sein kann.

keit recht verschiedene Differenzwerte an den beiden myographisch verglichenen Stellen hervortreten zu lassen. So könnte eine Wanderung der führenden Stelle in Versuch 17 Tabelle I um etwa 3,68 mm gegen den Hohlvenenpunkt hin den Wert von $\frac{l}{t}$ fast auf das 13fache steigern, in Versuch 17 Tabelle IV von 0,78 mm in umgekehrter Richtung auf die Hälfte mindern[1]). Die relativ hohen Werte scheinbarer Leitungsgeschwindigkeit wären auf ein mäßig weiteres Abliegen der führenden Stelle von dem einen suspendierten Punkte gegen die Streckenmitte zu, die relativ niedrigen Werte auf eine Annäherung der führenden Stelle an einen der suspendierten Punkte zu beziehen. Nach dieser Auffassungsmöglichkeit würde im venösen Vorherzen der Ringelnatter nur eine führende Stelle in Betracht kommen und zwischen Sinusmitte und Cava inferior-Winkel, unweit der Sinus-Hohlvenengrenze, um ein bis mehrere Millimeter schwankend zu liegen kommen. Von dieser von Zeit zu Zeit, ja eventuell von Herzperiode zu Herzperiode wechselnden Stelle aus würde die Ausbreitung der Erregung einerseits rechtläufig nach der Sinusmitte hin, andererseits rückläufig entlang der intraperikardialen Hohlvenenstrecke erfolgen, so daß bald die Sinusmitte, bald der Cava inferior-Winkel mehr oder weniger früher von der Erregungswelle erreicht würde.

2. Doch darf eine zweite, allerdings kompliziertere Auffassungsmöglichkeit nicht übersehen werden, auf welche mich Professor A. Tschermak — ohne sich selbst darauf festlegen zu wollen — hingewiesen hat. Es könnte nämlich der Erregungsbeginn im venösen Vorherzen (unter normalen Verhältnissen) ein multipler, nicht wahrhaft isochroner, aber auch nicht erheblich anisochroner sein. Es würden an verschiedenen Stellen des venösen Vorherzens die parallel laufenden „Prozesse der spontanen Reizbildung" (im Sinne von Engelmann) unabhängig voneinander zum Abschlusse kommen bzw. zur Erregung der betreffenden Stellen führen können, ohne daß jede zufällig früher in Erregung geratene jede noch unerregte Stelle mit einem Leitungsreiz treffen müßte, bevor diese selbst in Erregung geraten wäre, was besonders bei weiter voneinander abgelegenen Stellen zutreffen würde. Nach dieser Vorstellung würde also die von einer zuerst in Erregung geratenen Stelle allseitig

[1]) Nimmt man einen anderen für c' möglichen Wert an, als den der Tabelle XII zugrunde gelegten, so ergibt sich für den Wanderungsbereich der führenden Stelle ein anderer Umfang (δ); zufolge der Beziehung $\delta = \frac{d}{2} c'$ muß sich δ in gleichem Sinne und linear mit c' ändern, um die beobachteten Verschiedenheiten (d) der Werte von t erklären zu können.

sich ausbreitende Erregung gewisse andere Stellen erst zu einer Zeit erreichen, wo sie schon selbständig erregt und daher für die zugeleitete Erregung refraktär sind. Daneben wird natürlich bei solchen Stellen, die in ihrer Reizbildung stärker nachhinken oder die nahe an einer früher in Erregung geratenen liegen, Miterregung durch Leitung stattfinden. Wir hätten uns also ein kompliziertes Zusammenspiel multipler Erregungsherde vorzustellen, welche von Abhängigkeitszonen umgeben sind, wobei die Zahl und Lage der ersteren und die Ausdehnung der letzteren von dem Verhältnisse der gegenseitigen Entfernung zur Größe der zeitlichen Differenz im Erregungsbeginne der einzelnen Stellen, sowie von der Leitungsgeschwindigkeit abhängig sein werden. Es ergibt sich von selbst, daß bei dieser Vorstellung die zwischen dem Kontraktionsbeginne zweier Stellen gefundenen Intervalle nicht als Leitungszeiten aufgefaßt werden dürfen, sondern als Differenzeffekte mehrörtlicher Automatien von nicht strikter Isochronie, von denen eine interferentiell zur Dominanz gelangt (A. Tschermak). Eine Entscheidung zwischen den beiden im vorstehenden erörterten Erklärungsmöglichkeiten müssen erst zu unternehmende Versuche bringen mit gleichzeitiger myographischer Registrierung von mehr als zwei Stellen des venösen Vorherzens, mit Schaffung eines Leitungblockes zwischen den registrierten Stellen sowie mit elektrographischer Methodik, speziell mit Hilfe der von Garten und Clement[1]) ausgearbeiteten Methode der Differentialelektroden.

Doch abgesehen von der Frage, wie die Differenzerscheinungen zu erklären sind, scheint mir aus den Versuchsresultaten hervorzugehen, daß wir ohne die Annahme von solchen für die Erklärung der am venösen Vorherzen der Schlange beobachteten Erscheinungen nicht auskommen.

Zusammenfassung.

1. Es wurde an der Ringelnatter eine Methode ausgearbeitet, welche es erlaubt bei erhaltenem Kreislauf die Bewegungen des Sinus venosus und der Vena cava inferior gleichzeitig unter besonderer Isolierung der einzelnen Abschnitte mittels Suspension zu registrieren.

2. Die angestellten Versuche ergeben eine nachweisbare Anisochronie im Kontraktionsbeginne der einzelnen Anteile des venösen Vorherzens bzw. des Sinus venosus und des distalen Anteiles der intraperikardialen Strecke der unteren Hohlvene.

3. Die Schlagfolge der beiden suspendierten Anteile des venösen

[1]) E. Clement, Über eine neue Methode zur Untersuchung der Fortleitung des Erregungsvorganges im Herzen. Zeitschr. f. Biol. **58**, 110. 1912; S. Garten, Über Verwendung der Differentialelektroden am Säugetierherzen. Skand. Arch. f. Physiol. **29**, 114. 1913.

Vorherzens ist eine wechselnde, was die Annahme eines unveränderlich lokalisierten Erregungsbeginnes bei der Ringelnatter ausschließt.

4. Die zeitlichen Verhältnisse in der Sukzession sind — allgemein gesprochen — solche, die es wahrscheinlich machen, daß die Intervalle zwischen dem Kontraktionsbeginne der registrierten Stellen nicht einfachen Überleitungszeiten gleichgesetzt werden können, sondern als Differenzerscheinungen aufzufassen sind. Solche ergeben sich entweder daraus, daß die führende Stelle zwischen den beiden suspendierten Punkten, unweit der Hohlvenen-Sinusgrenze, jedoch um ein bis mehrere Millimeter schwankend zu liegen kommt — oder daraus, daß die Erregung an mehreren Stellen, jedoch nicht vollkommen gleichzeitig beginnt und eine von diesen interferentiell zur Dominanz gelangt (Tschermak).

5. In einem Spezialfalle ergab sich ein anscheinend reiner Wert von 160 mm für die Leitungsgeschwindigkeit im venösen Vorherzen, der Ringelnatter.

Zum Schlusse erlaube ich mir Herrn Prof. A. Tschermak für die Überlassung des ihn seit langem beschäftigenden Themas sowie für seine Mithilfe bei dessen Bearbeitung den ergebensten Dank auszusprechen.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Kiel).

Zur Theorie der Magnesiumnarkose.

Von

Dr. **Ernst Wiechmann,**
Assistent des Instituts.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. März 1920.)

I. Einleitung (S. 74).
II. Die Wirkung des Magnesiums auf tierische Gewebe (S. 76).
1. Einfluß des Magnesiums und des antagonistischen Calciums auf die Muskeln (S. 76).
2. Die Synapse des Nerv-Muskelpräparats als Angriffspunkt des Magnesiums (S. 76).
3. Die Wirkung des Magnesiums auf automatische Organe (S. 78).
4. Die Vertretbarkeit des Magnesiums und des Calciums durch andere zweiwertige Kationen (S. 80).
III. Kolloidchemische Analoga zu den physiologischen Untersuchungen (S. 94).
IV. Die Wirkung des Magnesiums auf pflanzliche Gewebe (S. 97).
V. Die Theorie der Magnesiumwirkung (S. 101).

I. Einleitung.

Die Frage der Ionenwirkungen hat in den letzten zwei Jahrzehnten Hand in Hand mit dem Aufschwung der physikalischen Chemie eine rege Bearbeitung gefunden. Während von den vier wichtigsten Kationen, die sich in den Außenlösungen um die tierischen Zellen und in den Zellen selbst finden, die Bedeutung des Natriumions trotz der Untersuchungen Overtons, die des Kaliumions trotz der Untersuchung Loebs und der neuerlichen Untersuchungen Zwaardemakers[1]) noch ungeklärt sind, scheint die Frage nach der Bedeutung des Calciumions im Organismus durch die Beobachtungen von Loeb, Kurt Herbst, Hans Meyer u. a. und besonders durch Höbers[2]) kolloidchemische Betrachtung der Calciumwirkung einer Klärung erheblich näher gebracht. Von dem vierten der Hauptkationen, dem Magnesium, ist zu sagen, daß es des öfteren als Antagonist des Calciums eine Rolle spielt. Die Aufmerksamkeit wurde neuerdings auf das

[1]) H. Zwaardemaker, Arch. f. d. ges. Physiol. **173**, 28. 1918.
[2]) R. Höber, Arch. f. d. ges. Physiol. **166**, 531. 1917.

Magnesium durch die bekannte Beobachtung Meltzers[1]) gelenkt, daß die Magnesiumsalze, parenteral zugeführt, Hemmungszustände wachrufen, die durch Calciumsalze in kürzester Frist beseitigt werden können. Hier besteht also ein besonders in die Augen springender Antagonismus zwischen Magnesium- und Calciumionen. Für die Pflanze ist dieser Antagonismus schon seit den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts bekannt[2]).

Seit Meltzer spricht man von einer Magnesiumnarkose. Fragen wir uns nach der Berechtigung dieser Bezeichnung, so müssen wir gestehen, daß sie sowohl vom physikochemischen als auch vom physiologischen Standpunkt aus unzutreffend ist. Denn wir verstehen unter Narkoticis vom physikochemischen Standpunkt aus lipoidlösliche und oberflächenaktive Stoffe, für welche die Zellen meistens leicht permeabel sind. Diese Eigenschaften kommen den Magnesiumsalzen nicht zu. Und der Physiologe versteht unter Narkose eine durch bestimmte chemische Stoffe, eben die Narkotica, hervorgerufene, reversible Herabsetzung des Reaktionsvermögens aller Zellen, wobei die Wirkung auf die eine oder die andere Zellart freilich größer oder kleiner sein kann. Das Magnesium aber wirkt selektiv und greift, wenn ich ein Ergebnis meiner Versuche vorwegnehme, in erster Linie Synapsen an — wenigstens beim höheren Tier — und kann nur hier in seiner Wirkung durch Calcium kompensiert werden.

Über den Angriffspunkt des Magnesiums in der sog. Magnesiumnarkose waren die Ansichten lange geteilt. Jolyet und Cahours[3]), nach ihnen Binet[4]), Wiki[5]) und Bardier[6]) vertraten die Ansicht, daß die Magnesiumlähmung eine periphere, curareartige sei. Demgegenüber machte Meltzer[7]) auf Grund der Beobachtungen am Menschen, bei dem das Magnesium die Sensibilität und das Bewußtsein aufhebt, geltend, daß es sich bei der Magnesiumwirkung um eine echte, zentrale Narkose handelt.[8]) In neuester Zeit suchte man auf dem Wege der chemischen Analyse von Tieren, die mit Magnesium behandelt waren, die Frage der Magnesiumwirkung zu klären. Während Mansfeld und Bosányi[9]) und Gensler[10]) übereinstimmend feststellten, daß

[1]) Meltzer, Dtsch. med. Wochenschr. **35**, 1963. 1909.

[2]) Jos. Boehm, Sitzungsberichte d. Wiener Akad., math.-naturw. Kl. Abt. I, **71**, 287. 1875.

[3]) Jolyet et Cahours, Arch. de Physiol. **2**, 113. 1869.

[4]) Binet, Rev. méd. de la Suisse Rom. 1892. Zit. nach Markwalder, Zeitschr. f. ges. exp. Med. **5**, 150. 1916.

[5]) Wiki, Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. **8**, 794. 1906.

[6]) Bardier, Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. **9**, 611. 1907.

[7]) Meltzer, Zentralbl. f. Physiol. **27**, 634. 1914.

[8]) Vgl. ferner: W. Straub, Münchener med. Wochenschr. 62, Nr. 1 u. Nr. 10. 1915.

[9]) Mansfeld-Bosányi, Arch. f. d. ges. Physiol. **152**, 75. 1913.

[10]) Gensler, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **78**, 317. 1913.

das Zentralnervensystem nicht imstande ist, Magnesium zu speichern, behauptet Schütz[1]), daß sich durch wiederholte Magnesiumbehandlung eine Anreicherung im Kaninchenhirn erzielen läßt. Stransky[2]) glaubt, daß die durch Magnesium hervorgerufenen Hemmungszustände von der Überschreitung eines bestimmten Verhältnisses Mg : Ca im Blutplasma abhängen.

Der Beantwortung der Frage nach dem Wesen der „Magnesiumnarkose" haben uns auch diese Untersuchungen nicht näher gebracht.

Die folgenden Versuche sind unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Höber ausgeführt worden.

II. Die Wirkung des Magnesiums auf tierische Gewebe.

1. Einfluß des Magnesiums und des antagonistischen Calciums auf die Muskeln.

Der naheliegende Versuch, die Magnesiumwirkung zunächst an den Muskeln zu studieren, wurde auf folgende Weise ausgeführt: Die Sartorien curarisierter Esculenten wurden, während sie in den Lösungen hingen, jede Minute durch einen Öffnungsschlag gereizt. Ich benutzte dabei die von Bethe angegebene Anordnung, wie sie von Kopyloff[3]) und Schwenker[4]) beschrieben worden ist. Die Versuche begannen mit der Verzeichnung einer Reihe von Zuckungen in Ringer-Lösung von der Zusammensetzung[5]): 0,65% NaCl + 0,03% KCl + 0,02% $CaCl_2$. Dann wurde die Ringerlösung gegen eine solche mit einem Zusatz von m/50 $MgCl_2$ ausgetauscht. Regelmäßig trat eine Lähmung des Muskels in dieser Flüssigkeit ein, aber sie ließ sich nicht, wie man nach den bisherigen Erfahrungen hätte erwarten können, durch Zusatz vom m/50 — m/100 $CaCl_2$ antagonistisch beeinflussen. In reiner Ringerlösung dagegen verschwindet die Lähmung wieder.

2. Die Synapse des Nerv-Muskelpräparates als Angriffspunkt des Magnesiums.

Wenn man zwei Nerv-Muskelpräparate in Flaschen, die Ringer-Lösung mit m/50 $MgCl_2$-Zusatz enthalten, aufhängt, und nun einmal das ganze Präparat, das andere Mal nur den Nerv mit der Flüssigkeit in Berührung bringt und von Zeit zu Zeit die direkte und indirekte Erregbarkeit prüft, so ergibt sich, daß im zweiten Fall die indirekte Erregbarkeit fast vollkommen erhalten bleibt, im ersten dagegen bald vollkommen aufgehoben wird. Die direkte Erregbarkeit sinkt dagegen bei jenem Präparat, das vollkommen in die Ringerlösung mit dem

[1]) Schütz, Zeitschr. f. Balneologie **7**, 1. 1914/15.

[2]) Stransky, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **78**, 122. 1915.

[3]) Kopyloff, Arch. f. d. ges. Physiol. **153**, 219. 1913.

[4]) Schwenker, Arch. f. d. ges. Physiol. **157**, 371. 1914.

[5]) Die gleiche Zusammensetzung hatte die Ringerlösung bei allen übrigen Versuchen, wenn es nicht anders angegeben ist.

Mg-Zusatz taucht, nur wenig ab. Dieser letzte Befund könnte als ein Gegensatz zu den Resultaten, die ich am Sartorius erhielt, empfunden werden. Es handelt sich aber nur um einen scheinbaren Widerspruch; infolge ihrer größeren Dicke tritt bei den Gastrocnemien die Unerregbarkeit später als bei den Sartorien ein, weil die Konzentration des $MgCl_2$ in ihrem Innern erst nach längerer Zeit die zur Lähmung notwendige Höhe erreicht.

Zum Belege der Befunde mögen die folgenden Parallelversuche angeführt werden. Sie wurden im ungeheizten Zimmer (9° C) angestellt. Die Nerv-Muskelpräparate entstammten stets den kleinsten vorhandenen Fröschen, deren Gewicht nie über 20 g betrug.

Versuch 1. Magnesiumchlorid.

a) Um 10^h a. m. des 2. XII. 1919 wurde ein Nerv-Muskelpräparat einer Esculenta vollkommen in Ringerlösung gehängt.

Um 10^h 20′ a. m. war der Muskel vom zentralen Ende des Nerven bei 86,2 cm R.-A., von der Mitte bei 63,2 und von dem peripheren Ende bei 61,3 cm reizbar. Bei direkter Reizung war der Muskel bei 32,4 cm R.-A. gut erregbar.

Um 10^h 40′ a. m. wurde das Präparat in Ringerlösung mit einem Zusatz von m/50 $MgCl_2$ übertragen, und zwar so, daß nur der Nervenstamm bis zur Eintrittsstelle in den Gastrocnemius mit der Flüssigkeit in Berührung kam, während der Muskel im dampfgesättigten Raum oberhalb der Lösung blieb.

Um 12^h 2′ p. m. Muskel vom zentralen Ende des Nerven bei 66,6 cm R.-A., von der Mitte bei 62,6 cm, vom peripheren Ende bei 61,3 cm reizbar. Bei direkter Reizung Muskel bei 32,4 cm gut erregbar.

Um 1^h 15′ p. m. Nerv am zentralen Ende bei 56,2 cm R.-A., von der Mitte bei 61,6 cm, in nächster Nähe des Muskels bei 60,4 cm reizbar, Muskel selbst bei 32,1 cm reizbar.

Um 3^h 35′ p. m. Nerv am zentralen Ende bei 55,7 cm R.-A. reizbar, von der Mitte bei 61,7 cm, vom peripheren Ende bei 57,2 cm reizbar. Muskel selber bei 32,0 cm R.-A. reizbar.

Um 6^h 25′ p. m. Nerv am zentralen Ende bei 55,5 cm R.-A., von der Mitte bei 61,2 cm, vom peripheren Ende bei 57 cm reizbar. Muskel bei unverändertem R.-A. reizbar.

b) Um 10^h a. m. des 2. XII. 1919 das zweite Nerv-Muskelpräparat derselben Esculenta vollkommen in Ringerlösung aufgehängt.

Um 10^h 28′ a. m. Muskel vom zentralen Ende des Nerven bei 64,3 cm R.-A., von der Mitte bei 58,6 cm, vom peripheren Ende bei 55,8 cm reizbar. Bei direkter Reizung Muskel bei 34,5 cm gut erregbar.

Um 10^h 40′ a. m. Präparat vollkommen in Ringerlösung mit einem Zusatz von m/50 $MgCl_2$ gesetzt.

Um 12^h 10′ p. m. Muskel vom zentralen Ende des Nerven bei 47,7 cm R.-A., von der Mitte bei 54,0 cm, vom peripheren Ende bei 41,8 cm reizbar. Bei direkter Reizung Muskel bei 32,2 cm R.-A. gut erregbar.

Um 1^h 22′ p. m. Nerv am zentralen Ende bei 29,6 cm R.-A., von der Mitte bei 33,9 cm, in nächster Nähe des Muskels bei 35,2 cm reizbar. Muskel bei 30,4 cm reizbar.

Um 3^h 40′ p. m. Nerv am zentralen Ende bei 21,7 cm R.-A., von der Mitte bei 22,2 cm, vom peripheren Ende bei 11,2 cm reizbar. Muskel bei 30,2 cm R.-A. reizbar.

Um 6^h 30′ p. m. Nerv an allen Stellen, selbst bei völlig genäherten Rollen, nicht mehr reizbar. Muskel noch bei 26,2 cm R.-A. reizbar.

Hiernach ist anzunehmen, daß die Synapse, die Verbindung zwischen Nerv und Muskel, besonders empfindlich gegen das Magnesium ist. An derselben Stelle setzt nun offenbar auch die kompensierende Wirkung des Calciums an, wie aus folgenden Versuchen zu entnehmen ist:

Das Nerv-Muskelpräparat wurde in Ringerlösung mit einem Zusatz von m/50 $MgCl_2$ getaucht, und nachdem die indirekte Erregbarkeit auf Null abgesunken war, wurde die Flüssigkeit durch Ringerlösung mit einem Zusatz von m/50 $MgCl_2$ + m/100 $CaCl_2$ ersetzt und nun geprüft, ob und wann die indirekte Erregbarkeit wiederkehrte. Es zeigte sich, daß das Calcium imstande ist, das Magnesium hier weitgehend zu kompensieren.

Versuch 2. Magnesiumchlorid, Calciumchlorid.

3. XII. 1919.
12^h 45′ p. m. Ringer-Lösung.
12^h 55′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	81,2 cm R.-A.	
Mitte	79,5 cm „	32,2 cm R.-A.
peripher	72,4 cm „	

1^h 15′ p. m. R + m/50 $MgCl_2$.
4^h 5′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0	
Mitte	0	26,1 cm R. A.
peripher	0	

4^h 25′ p. m. R + m/50 $MgCl_2$ + m/100 $CaCl_2$.
7^h 5′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	35,2 cm R.-A.	
Mitte	50,1 „ „	25,2 cm R.-A.
peripher	48,5 „ „	

4. XII. 1919.
11^h 20′ a. m.

	indirekt	direkt
zentral	40,6 cm R.-A.	
Mitte	33,6 „ „	25,2 cm R.-A.
peripher	57,9 „ „	

Die durch das Magnesium an der Synapse hervorgerufene Störung wird also durch das Calcium wieder beseitigt.

3. Die Wirkung des Magnesiums auf automatische Organe.

Man könnte nun die Vorstellung, daß die Synapse als Angriffspunkt des Magnesiums anzusehen ist, zu verallgemeinern suchen; dann müßte sich das Magnesium eventuell an allen automatischen Organen, wie Herz, Magen, Darm ebenfalls durch Calcium kompensieren lassen. Das ist in der Tat der Fall.

Die Untersuchungen über die Magnesiumwirkung auf das Herz wurden am isolierten Froschherzen, das nach der von Amsler[1]) angegebenen Methode präpariert war, angestellt. Die Herzen schlugen spontan, wurden aber überdies noch jede Minute mit einem Öffnungsschlag gereizt. Sauerstoff wurde stets zugeführt. Zunächst kamen die Herzen in Ringerlösung; dann wurde diese durch eine Ringerlösung mit einem Zusatz von m/50 $MgCl_2$ ersetzt und beobachtet, ob Lähmung eintrat. Es zeigte sich regelmäßig, daß das Magnesium

[1]) Amsler, Zentralbl. f. Physiol. **31**, 467. 1917.

den spontanen Schlag des Herzens zum Aufhören bringt und auch ein Absinken der elektrischen Erregbarkeit herbeiführt. War Lähmung eingetreten, so wurde die Ringerlösung + m/50 $MgCl_2$ gegen eine solche mit einem Zusatz von m/50 $MgCl_2$ + m/100 $CaCl_2$ ausgetauscht. Darauf trat immer Erholung ein, d. h. die elektrische Erregbarkeit stieg an, und es traten wieder, wenn auch nicht regelmäßig, spontane Schläge des Herzens auf. Das antagonistische Verhalten von Magnesium und Calcium am Herzen ist für das Herz vom Hund bei intravenöser Injektion bereits von Macnider und Matthews[1]) nachgewiesen.

Ein Analogon zu der Magnesiumwirkung auf das Herz stellen die Beobachtungen von Bethe[2]) an Medusen dar. Die Medusenbewegungen zeigen bekanntlich mit den rhythmischen Bewegungen des Herzens der Wirbeltiere eine weitgehende Übereinstimmung. Nach Bethes Untersuchungen übt nun Magnesium auf die Meduse eine primär lähmende Wirkung aus, aber die einzelnen Teile der Meduse werden verschieden leicht angegriffen. Auf die Muskulatur wirkt es in den höchsten angewendeten Dosen überhaupt nicht. Der Randkörper, der dem Sinus des Herzens entspricht, wie auch das Nervennetz werden dagegen gelähmt; aber, während der Randkörper in einer Lösung von 100 Teilen Seewasser und 10 Teilen $^1/_2$ mol. $MgCl_2$ bereits nach 30—100 Sekunden ausgeschaltet wird, ist beim Nervennetz erst die vierfache Menge wirksam. Das Calcium greift ebenfalls ganz oder vorwiegend am Randkörper an; es wirkt erst erregend und sekundär lähmend.

In jüngster Zeit hat Koch[3]) die Wirkung des Magnesiums und des Calciums auf den Herzschlag von Anodonta untersucht. Nach ihm wirkt $MgCl_2$ lähmend, aber leicht auch schädigend. $^3/_{10}$ mol. $MgCl_2$-Lösungen bewirken sofortigen Stillstand. Ein Antagonismus zwischen Magnesium und Calcium ließ sich feststellen; am günstigsten war die Mischung: $^3/_{10}$ mol. $MgCl_2$ + $^3/_{200}$ mol. $CaCl_2$[4]).

Bei den Untersuchungen am Magen fand als Präparat ein aufgeschnittener Muskelring vom Froschmagen Verwendung, genau wie bei den Versuchen von Schultz[5]), da ja die Längsmuskulatur des Froschmagens wenig entwickelt ist. Die Magenschleimhaut wurde, wie es auch Schultz getan hat, von der Muskelschicht entfernt, das Präparat in Abständen von 5—10 Minuten elektrisch gereizt. Die Ausschläge wurden aufgezeichnet. Zunächst hing das Präparat in einem Becherglas mit Ringerlösung[6]), das zu jeder elektrischen Reizung entfernt wurde. Waren mehrere Zuckungen aufgezeichnet, so wurde die Ringerlösung durch eine solche mit einem Zusatz von m/200 $MgCl_2$ ersetzt; sofort fielen nun bei den elektrischen Reizungen die Ausschläge stark ab. Wurde zu der Ringerlösung + m/200 $MgCl_2$

[1]) Macnider und Matthews, Amer. journ. of physiol. **20**, 323. 1907/08.

[2]) A. Bethe, Arch. f. d. ges. Physiol. **124**, 541. 1908 und **127**, 219. 1909.

[3]) W. Koch, Arch. f. d. ges. Physiol. **166**, 281. 1917.

[4]) Vgl. ferner: Carlson, Amer. journ. of physiol. **16**, 378. 1906. — J. Heyde, Amer. journ. of physiol. **23**, 201. 1908. — Cook, Amer. journ. of physiol. **24**, 263. 1909.

[5]) Schultz, Arch. f. Physiol. 1897, S. 1.

[6]) Die Ringerlösung hatte hier die Zusammensetzung: 0,65% NaCl + 0,02% KCl + 0,03% $CaCl_2$.

noch m/200 $CaCl_2$ hinzugefügt, so wurde die vorher beobachtete Lähmung zum Teil wieder aufgehoben. Die Ausschläge wurden wieder größer.

Die Magnesiumwirkung wurde weiter mittels der Methode von Magnus am isolierten Darm vom Kaninchen studiert. Nur verwendete ich bei meinen Versuchen nicht, wie sonst meist üblich, die Tyrodesche Lösung, da diese schon sowieso etwas $MgCl_2$ enthält, sondern eine Nährlösung nach Rona und Neukirch[1]) von der Zusammensetzung: NaCl 9 g, KCl 0,3 g, $CaCl_2$ 0,2 g, $NaHCO_3$ 1 g, Glucose 1 g, Aqua dest. ad 1000 g. In dieser Flüssigkeit führte der Darm bei Sauerstoffdurchleitung stundenlang seine pendelnden Bewegungen aus. Wurde nun dieser Nährlösung m/50 $MgCl_2$ zugefügt, so schwanden augenblicklich die Pendelbewegungen nahezu vollständig. Zusatz von m/100 $CaCl_2$ rief dann die Pendelbewegungen von neuem hervor.

4. Die Vertretbarkeit des Magnesiums und des Calciums durch andere zweiwertige Kationen.

Bei den meisten Untersuchungen über antagonistische Ionenwirkungen handelte es sich bisher um einen Antagonismus zwischen ein- und zweiwertigen Kationen. Daß auch Salze mit zweiwertigem Kation durch andere Salze mit zweiwertigem Kation antagonistisch beeinflußt werden können, wurde zuerst durch Loeb[2]) und Matthews[3]) nachgewiesen. Beide beobachteten die Zahlen der sich aus befruchteten Funduluseiern entwickelnden Embryonen. Loeb fand dabei, daß $Ca(NO_3)_2$ und $MgCl_2$ imstande sind, $ZnSO_4$ antagonistisch zu beeinflussen, während Matthews nachwies, daß $CaCl_2$ nicht nur $MgCl_2$ und $MnCl_2$, sondern auch $Co(NO_3)_2$ und $NiCl_2$ bis zu einem gewissen Grad kompensieren kann. Ein Analogon zu diesen Befunden bildet die Magnesiumnarkose und ihre Aufhebung durch das Calcium. Es lag nun nahe, anknüpfend an die klassischen Versuche von Loeb am befruchteten Fundulusei und an die neuerliche Feststellung von Höber, daß das Calcium sehr weitgehend durch andere zweiwertige Kationen vertreten werden kann, zu untersuchen, ob sich nicht auch bei der Magnesiumnarkose Mg und Ca in ihrer Wirkung durch andere Ionen vertreten lassen.

Um diese Frage zu beantworten, stellte ich wiederum Versuche am Nerv-Muskelpräparat, an Herz, Magen und Darm an. Als Ersatz für Mg und Ca prüfte ich die Chloride von Strontium, Barium, Kobalt, Mangan, Nickel, sowie Hexamminkobaltichlorid. Ich traf gerade diese Auswahl, weil nach den Versuchen von Loeb und Höber von ihnen am ehesten, nicht dagegen von Kupfer, Blei, Quecksilber und Uranyl eine Vertretbarkeit zu erwarten war. Als sich dann im Laufe der Unter-

[1]) Rona und Neukirch, Arch. f. d. ges. Physiol. **148**, 273. 1912.
[2]) Loeb und Gies, Arch. f. d. ges. Physiol. **93**, 246. 1902.
[3]) A. P. Matthews, Amer. journ. of physiol. **12**, 419. 1905.

suchungen herausstellte, daß das Magnesium fast regelmäßig durch Kobalt, Mangan, Nickel und Hexamminkobalt [1]), das Calcium ebenfalls fast regelmäßig durch Barium und Strontium vertreten werden kann, untersuchte ich weiterhin nur, ob diese spezielle Vertretbarkeit regelmäßig vorhanden ist. Auf das Kobaltiaksalz griff ich zurück, weil durch Höber und Spaeth [2]) nachgewiesen ist, daß dieses, geradesogut wie das Calcium, einen lähmenden Kaliüberschuß zu neutralisieren vermag. Ich habe auch einige andere komplexe Kobaltsalze auf ihre Fähigkeit, Magnesium und Calcium zu vertreten, geprüft, weil nach Höber [3]) gerade bei deren Wirkung die entscheidende Bedeutung der Mehrwertigkeit deutlich hervortritt; aber das Resultat war negativ, da die Salze sämtlich zu schwer löslich und selbst in der stärksten Konzentration wirkungslos waren.

Ich schildere meine Versuche in derselben Reihenfolge, der ich bei den oben beschriebenen Untersuchungen gefolgt bin.

Auch auf den Muskel wirken $CoCl_2$ (m/40 bis m/200), $MnCl_2$ (m/50 bis m/100) und Hexamminkobaltichlorid (m/50 bis m/200) genau so wie $MgCl_2$, also lähmend, aber die Lähmung kann auch hier wieder nicht durch $CaCl_2$ antagonistisch beeinflußt werden.

Anders ist es mit der Vertretbarkeit des Magnesiums durch andere zweiwertige Kationen bei seiner Wirkung auf die Synapse des Nerv-Muskelpräparats. Hier kann das Mg durch Co, Mn, Ni und Hex vertreten werden. Was dieses letztere betrifft, so hat Bock [4]) bereits darauf hingewiesen, daß es beim Frosch wie beim Warmblüter die peripheren motorischen Nervenendigungen, dagegen aber nicht die Muskeln lähmt.

Die folgenden Parallelversuche mögen als Beleg dienen.

Versuch 3. Kobaltchlorür.

a) Um 9^h 40′ a. m. des 7. II. 1920 wurde das eine Nerv-Muskelpräparat einer Esculenta vollkommen in Ringerlösung gehängt.

Um 9^h 47′ a. m. Muskel vom zentralen Nervenende bei 53,5 cm R.-A., von der Mitte bei 56,2 cm und vom peripheren Ende bei 46,2 cm reizbar. Bei direkter Reizung Muskel bei 31,4 cm gut erregbar.

Um 9^h 49′ a. m. in Ringerlösung + m/200 $CoCl_2$ übertragen, derart, daß nur der Nervenstamm bis zu seiner Eintrittsstelle in den Gastrocnemius mit der Flüssigkeit in Berührung kam, während der Muskel im dampfgesättigten Raum oberhalb der Lösung blieb.

Um 10^h 33′ a. m. Muskel vom zentralen Nervenende bei 51,0 cm R.-A., von der Mitte bei 56,2 cm und vom peripheren Ende bei 46,2 cm reizbar. Bei direkter Reizung Muskel bei 31,4 cm R.-A. gut erregbar.

Um 11^h 23′ a. m. Nerv am zentralen Ende bei 47,7 cm R.-A., von der Mitte

[1]) Weiterhin der Kürze halber meist als Hex bezeichnet.

[2]) Höber und Spaeth, Arch. f. d. ges. Physiol. **159**, 433. 1914.

[3]) loc. cit.

[4]) Bock, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **52**, 1. 1905.

bei 56,2 cm, in nächster Nähe des Muskels bei 46, 2 cm reizbar. Muskel selbst bei 30,0 cm reizbar.

Um 12^h 3′ p. m. Nerv am zentralen Ende bei 47,7 cm R.-A., von der Mitte bei 51,0 cm, vom peripheren Ende bei 46,2 cm reizbar. Muskel selbst bei 30,0 cm reizbar.

Um 1^h 28′ p. m. Muskel vom zentralen Nervenende bei 46,2 cm R.-A., von der Mitte bei 50,0 cm, vom peripheren Ende bei 45,5 cm reizbar. Muskel direkt bei 30,0 cm erregbar.

b) Um 9^h 40′ a. m. des 7. II. 1920 das zweite Nerv-Muskelpräparat derselben Esculenta vollkommen in Ringerlösung eingehängt.

Um 9^h 51′ a. m. Muskel vom zentralen Nervenende bei 59,1 cm R.-A., von der Mitte bei 67,3 cm, vom peripheren Ende bei 56,1 cm reizbar. Bei direkter Reizung Muskel bei 28,2 cm gut erregbar.

Um 9^h 53′ a. m. in Ringerlösung + m/200 $CoCl_2$ übertragen.

Um 10^h 37′ a. m. Muskel vom zentralen Nervenende bei 47,8 cm R.-A., von der Mitte bei 49,8 cm, vom peripheren Ende bei 49,8 cm reizbar. Bei direkter Reizung Muskel bei 28,1 cm gut erregbar.

Um 11^h 28′ a. m. Nerv am zentralen Ende bei 5,2 cm R.-A., von der Mitte bei 34,4 cm, in nächster Nähe des Muskels bei 28,2 cm reizbar. Verhalten des Muskels bei direkter Reizung unverändert.

Um 12^h 5′ p. m. Nerv nur am peripheren Ende bei 2,0 cm R.-A. reizbar, sonst an allen Stellen selbst bei völlig genäherten Rollen nicht mehr reizbar. Verhalten des Muskels bei direkter Reizung unverändert.

Um 1^h 30′ p. m. Nerv an allen Stellen selbst bei völlig genäherten Rollen nicht mehr reizbar. Verhalten des Muskels bei direkter Reizung unverändert.

Versuch 4. Manganchlorür.

a) Um 12^h 52′ p. m. des 20. I. 1920 das eine Nerv-Muskelpräparat einer Esculenta in Ringerlösung eingehängt.

Um 1^h p. m. Muskel vom zentralen Nervenende bei 73,5 cm R.-A., von der Mitte bei 80,0 cm und von dem peripheren Ende bei 51,2 cm reizbar. Bei direkter Reizung Muskel bei 29,6 cm gut erregbar.

Um $1^h 6'$ p. m. in Ringerlösung + m/200 $MnCl_2$ derart übertragen, daß nur der Nerv bis zu seiner Eintrittsstelle in den Muskel in die Lösung eintaucht.

Um 1^h 25′ p. m. Muskel vom zentralen Nervenende bei 66,2 cm R.-A., von der Mitte bei 62,1 cm und vom peripheren Ende bei 51,2 cm reizbar. Verhalten des Muskels bei direkter Reizung unverändert.

Um 2^h 35′ p. m. Muskel vom zentralen Nervenende bei 55,1 cm R.-A., von der Mitte bei 62,1 cm und vom peripheren Ende bei 51,0 cm reizbar. Verhalten des Muskels bei direkter Reizung unverändert.

Um 3^h 58′ p. m. Nerv am zentralen Ende bei 52,2 cm R.-A., von der Mitte bei 62,1 cm, in nächster Nähe des Muskels bei 51,0 cm reizbar. Verhalten des Muskels bei direkter Reizung unverändert.

b) Um 12^h 52′ p. m. des 20. I. 1920 das zweite Nerv-Muskelpräparat derselben Esculenta vollkommen in Ringerlösung eingetaucht.

Um 1^h 8′ p. m. Muskel vom zentralen Nervenende bei 68,2 cm R.-A., von der Mitte bei 77,4 cm, vom peripheren Ende bei 50,1 cm reizbar. Bei direkter Reizung Muskel bei 29,4 cm gut erregbar.

Um $1^h 12'$ p. m. Präparat in eine Ringerlösung + m/200 $MnCl_2$ übertragen.

Um 1^h 30′ p. m. Muskel vom zentralen Nervenende bei 59,2 cm R.-A., von der Mitte bei 66,1 cm, vom peripheren Ende bei 50,1 cm reizbar. Bei direkter Reizung Muskel bei 29,1 cm gut erregbar.

Um 3^h 0′ p. m. Nerv an allen Stellen selbst bei völlig genäherten Rollen nicht mehr reizbar. Verhalten des Muskels bei direkter Reizung unverändert.

Versuch 5. Nickelchlorür.

a) Um 9^h 50′ a. m. des 19. II. 1920 wurde das eine Nerv-Muskelpräparat einer Esculenta vollkommen in Ringerlösung aufgehängt.

Um 9^h 56′ a. m. Muskel vom zentralen Nervenende bei 52,2 cm R.-A., von der Mitte bei 60,2 cm und von dem peripheren Ende bei 47,4 cm reizbar. Bei direkter Reizung Muskel bei 30,1 cm gut erregbar.

Um 10^h 4′ a. m. Präparat in eine Ringerlösung + m/500 $NiCl_2$ gesetzt, wieder derart, daß nur der Nerv exponiert war.

Um 10^h 57′ a. m. Muskel vom zentralen Nervenende bei 51,1 cm, von der Mitte bei 51,7 cm und vom peripheren Ende bei 46,2 cm reizbar. Bei direkter Reizung Muskel bei 29,8 cm gut erregbar.

Um 3^h 3′ p. m. Muskel vom zentralen Nervenende bei 40,2 cm R.-A., von der Mitte bei 47,6 cm und vom peripheren Ende bei 42,8 cm reizbar. Verhalten des Muskels bei direkter Reizung unverändert.

Um 5^h 13′ p. m. Nerv am zentralen Ende bei 35,2 cm R.-A., von der Mitte bei 46,7 cm, in nächster Nähe des Muskels bei 42,8 cm reizbar. Verhalten des Muskels bei direkter Reizung unverändert.

Um 9^h 41′ p. m. Nerv am zentralen Ende bei 35,1 cm R.-A., von der Mitte bei 46,7 cm, vom peripheren Ende bei 42,1 cm reizbar. Verhalten des Muskels bei direkter Reizung unverändert.

b) Um 9^h 50′ a. m. des 19. II. 1920 das zweite Nerv-Muskelpräparat derselben Esculenta vollkommen in Ringerlösung aufgehängt.

Um 10^h 6′ a. m. Muskel vom zentralen Nervenende und von der Mitte des Nerven bei 59,5 cm R.-A., vom peripheren Nervenende bei 51,2 cm reizbar. Bei direkter Reizung Muskel bei 32,1 cm gut erregbar.

Um 10^h 9′ a. m. Präparat vollkommen in Ringerlösung + m/500 $NiCl_2$ gesetzt.

Um 11^h 4′ a. m. Muskel vom zentralen Nervenende und von der Mitte des Nerven bei 58,1 cm R.-A., vom peripheren Ende bei 30,4 cm reizbar. Bei direkter Reizung Muskel bei 30,0 cm gut erregbar.

Um 3^h 6′ p. m. Nerv am zentralen Ende bei 46,4 cm R.-A., von der Mitte bei 50,1 cm, in nächster Nähe des Muskels bei 24,8 cm reizbar. Bei direkter Reizung Muskel bei 28,4 cm gut erregbar.

5^h 16′ p. m. Nerv am zentralen Ende bei 46,2 cm R.-A., von der Mitte bei 50,0 cm, in nächster Nähe des Muskels bei 24,7 cm reizbar. Bei direkter Reizung Muskel bei 26,2 cm gut erregbar.

Um 9^h 39′ p. m. Nerv an allen Stellen selbst bei völlig genäherten Rollen nicht mehr reizbar. Bei direkter Reizung Muskel bei 22,8 cm R.-A. gut erregbar.

In entsprechender Weise konnte mit m/1000 Hex eine Magnesiumwirkung erzeugt werden.

Ich komme nun zu Versuchen, durch die gezeigt wird, daß das Calcium in seinem Antagonismus gegenüber dem Magnesium mehr oder weniger weitgehend durch Strontium und Barium vertreten werden kann, ferner zu Versuchen, nach denen auch Kobalt, Mangan, Nickel und Hexamminkobalt, die, wie wir eben sahen, das Magnesium vertreten können, in ihrer lähmenden Wirkung fast regelmäßig durch Calcium, Strontium und Barium kompensiert werden.

Die Versuche wurden entweder, wie früher beschrieben angestellt, oder ich hängte ein Nerv-Muskelpräparat in eine Flasche mit Ringerlösung und einem Zusatz von dem das Magnesium vertretenden Kation, das andere in eine zweite Flasche mit Ringerlösung und einem Zusatz von den das Magnesium und das Calcium vertretenden Kationen und prüfte von Zeit zu Zeit, bei welchem Nerv-Muskelpräparat die indirekte Erregbarkeit schneller auf Null absank. Das war immer der Fall bei den Präparaten, die nur dem das Magnesium vertretenden Kation ausgesetzt waren.

Ich führe folgende Versuche als Beispiel an:

Versuch 6. Magnesiumchlorid, Strontiumchlorid.

2. XII. 1919. $10^h\,55'$ a. m. Ringerlösung.

$11^h\,5'$ a. m.

	indirekt	direkt
zentral	83,1 cm R.-A.	
Mitte	75,2 „ „	33,0 cm R.-A.
peripher	58,3 „ „	

$11^h\,20'$ a. m. R + m/50 $MgCl_2$.

$1^h\,3'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	29,4 cm R.-A.
peripher	0 „ „	

$1^h\,45'$ p. m. R + m/50 $MgCl_2$ + m/100 $SrCl_2$.

$3^h\,25'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	24,6 cm R.-A.
peripher	31,2 „ „	

$6^h\,35'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	20,5 cm R -A
peripher	26,4 „ „	

$9^h\,47'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	9,2 cm R.-A.	
Mitte	9,7 „ „	22,8 cm R.-A.
peripher	23,1 „ „	

Versuch 7. Magnesiumchlorid, Bariumchlorid.

4. XII. 1919. $3^h\,30'$ p. m. Ringerlösung.

$3^h\,47'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	71,1 cm R.-A.	
Mitte	64,0 „ „	34,2 cm R.-A.
peripher	63,0 „ „	

4^h p. m. R + m/50 $MgCl_2$.

$4^h\,34'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	58,2 cm R. A.	
Mitte	64,0 „ „	31,2 cm R.-A.
peripher	53,8 „ „	

$5^h\,25'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	21,4 cm R.-A.	
Mitte	25,4 „ „	31,2 cm R.-A.
peripher	19,7 „ „	

$5^h\,45'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	31,2 cm R.-A.
peripher	0 „ „	

$5^h\,55'$ p. m. R + m/50 $MgCl_2$ + m/500 $BaCl_2$.

$6^h\,33'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	30,2 cm R.-A.
peripher	0 „ „	

$7^h\,15'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	30,0 cm R.-A.
peripher	11,4 „ „	

$8^h\,53'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	30,0 cm R.-A.
peripher	5.0 „ „	

Versuch 8. Kobaltchlorür, Calciumchlorid.

15. XII. 1919. $12^h\,12'$ p. m. Ringerlösung.

$12^h\,12'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	66,4 cm R.-A.	
Mitte	75,4 „ „	38,2 cm R.-A.
peripher	62,2 „ „	

$12^h\,21'$ p. m. R + m/200 $CoCl_2$.

$1^h\,2'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	55,5 cm R.-A.	
Mitte	55,7 „ „	33,3 cm R.-A.
peripher	53,2 „ „	

$2^h\,45'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	25,4 cm R.-A.
peripher	0 „ „	

$2^h\,52'$ p. m. R + m/200 $CoCl_2$ + m/100 $CaCl_2$.

$3^h\,23'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	22,4 cm R.-A.
peripher	0 „ „	

$4^h\,42'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	2,3 cm R.-A.	
Mitte	2,4 „ „	20,0 cm R.-A.
peripher	20,3 „ „	

Versuch 9. Kobaltchlorür, Strontiumchlorid.

a) 17. XII. 1919. $10^h\,25'$ a. m. Ringerlösung.

$10^h\,30'$ a. m.

	indirekt	direkt
zentral	59,8 cm R.-A.	
Mitte	66,2 „ „	39,8 cm R.-A.
peripher	55,3 „ „	

$10^h\,33'$ a. m. R + m/200 $CoCl_2$.

$11^h\,23'$ a. m.

	indirekt	direkt
zentral	48,2 cm R.-A.	
Mitte	51,1 „ „	29,1 cm R.-A.
peripher	46,6 „ „	

$2^h\,51'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	34,6 cm R.-A.	
Mitte	44,2 „ „	27,4 cm R.-A.
peripher	45,6 „ „	

$4^h\,47'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	4,8 cm R.-A.	
Mitte	6,6 „ „	27,2 cm R.-A.
peripher	15,4 „ „	

$5^h\,38'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	27,2 cm R.-A.
peripher	0 „ „	

b) 17. XII. 1919. $10^h\,25'$ a. m. Ringerlösung.

$10^h\,35'$ a. m.

	indirekt	direkt
zentral	62,6 cm R.-A.	
Mitte	54,8 „ „	35,8 cm R.-A.
peripher	50,1 „ „	

$10^h\,40'$ R + m/200 $CoCl_2$ + m/200 $SrCl_2$.

$11^h\,28'$ a. m.

	indirekt	direkt
zentral	48,6 cm R.-A.	
Mitte	49,6 „ „	32,2 cm R.-A.
peripher	43,2 „ „	

$2^h\,55'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	39,8 cm R.-A.	
Mitte	43,4 „ „	22,8 cm R.-A.
peripher	37,2 „ „	

$4^h\,55'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	39,1 cm R.-A.	
Mitte	40,6 „ „	22,2 cm R. A.
peripher	36,4 „ „	

$5^h\,43'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	35,2 cm R.-A.	
Mitte	40,6 „ „	23,3 cm R.-A.
peripher	36,4 „ „	

$7^h\,5'$ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	32,8 cm R.-A.	
Mitte	26,8 „ „	23,4 cm R.-A.
peripher	33,6 „ „	

10^h p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	22,8 cm R.-A.
peripher	0 „ „	

Versuch 10. Kobaltchlorür, Bariumchlorid.

a) 17. XII. 1919. 11^h 5′ a. m. Ringerlösung.

11^h 14′ a. m.

	indirekt	direkt
zentral	63,1 cm R.-A.	
Mitte	65,6 „ „	35,3 cm R.-A.
peripher	47,8 „ „	

11^h 17′ a. m. R + m/200 $CoCl_2$.

11^h 56′ a. m.

	indirekt	direkt
zentral	47,3 cm R.-A.	
Mitte	49,1 „ „	31,8 cm R.-A.
peripher	39,8 „ „	

2^h 58′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	46,6 cm R.-A.	
Mitte	45,8 „ „	31,2 cm R.-A.
peripher	39,1 „ „	

4^h 34′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	34,6 cm R.-A.	
Mitte	38,6 „ „	22,6 cm R.-A.
peripher	16,2 „ „	

5^h 55′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	22,6 cm R.-A.
peripher	0 „ „	

5^h 58′ p. m. R + m/200 $CoCl_2$ + m/500 $BaCl_2$.

7^h 8′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	24,8 cm R.-A.
peripher	20,6 „ „	

9^h 50′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	22,6 cm R.-A.
peripher	7,2 „ „	

b) 17. XII. 1919. 11^h 5′ a. m. Ringerlösung.

11^h 18′ a. m.

	indirekt	direkt
zentral	53,1 cm R.-A.	
Mitte	62,2 „ „	35,2 cm R.-A.
peripher	48,4 „ „	

11^h 22′ a. m. R + m/200 $CoCl_2$ + m/500 $BaCl_2$.

12^h 1′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	51,9 cm R.-A.	
Mitte	58,2 „ „	34,1 cm R.-A.
peripher	40,9 „ „	

3^h 1′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	42,8 cm R.-A.	
Mitte	43,2 „ „	25,4 cm R.-A.
peripher	40,3 „ „	

4^h 37′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	39,2 cm R. A.	
Mitte	43,2 „ „	25,1 cm R.-A.
peripher	40,3 „ „	

5^h 50′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	35,2 cm R.-A.	
Mitte	41,8 „ „	25,6 cm R.-A.
peripher	39,3 „ „	

7^h 11′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	34,4 cm R.-A.	
Mitte	39,2 „ „	24,8 cm R.-A.
peripher	38,8 „ „	

9^h 53′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	18,6 cm R.-A.	
Mitte	35,7 „ „	11,7 cm R.-A.
peripher	32,2 „ „	

Versuch 11. Manganchlorür, Calciumchlorid.

9. XII. 1919. 10^h 50′ a. m. Ringerlösung.

11^h 5′ a. m.

	indirekt	direkt
zentral	70,2 cm R.-A.	
Mitte	68,6 „ „	41,2 cm R.-A.
peripher	57,4 „ „	

11^h 12′ a. m. R + m/200 $MnCl_2$.

12^h 23′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	36,2 cm R.-A.
peripher	0 „ „	

12^h 45′ p. m. R + m/200 $MnCl_2$ + m/100 $CaCl_2$.

2^h 57′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	9,2 cm R.-A.	
Mitte	10,6 „ „	35,6 cm R.-A.
peripher	29,2 „ „	

5^h 1′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	22,2 cm R.-A.
peripher	3,9 „ „	

Versuch 12. Manganchlorür, Bariumchlorid.

a) 17. XII. 1919. 9h 45′ a. m. Ringerlösung.

10h a. m.

	indirekt	direkt
zentral	62,2 cm R.-A.	
Mitte	64,5 „ „	33,4 cm R.-A.
peripher	61,1 „ „	

10h 4′ R + m/200 $MnCl_2$.

11h 47′ a. m.

	indirekt	direkt
zentral	32,2 cm R.-A.	
Mitte	39,6 „ „	28,8 cm R.-A.
peripher	27,2 „ „	

12h 43′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	24,8 cm R.-A.
peripher	0 „ „	

b) 17. XII. 1919. 9h 45′ a. m. Ringerlösung.

10h 5′ a. m.

	indirekt	direkt
zentral	61,8 cm R.-A.	
Mitte	62,9 „ „	42,2 cm R.-A.
peripher	61,1 „ „	

10h 8′ a. m. R + m/200 $MnCl_2$ + m/500 $BaCl_2$.

11h 52′ a. m.

	indirekt	direkt
zentral	42,2 cm R.-A.	
Mitte	52,8 „ „	34,2 cm R.-A.
peripher	48,4 „ „	

12h 46′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	34,4 cm R.-A.	
Mitte	52,8 „ „	34,2 cm R.-A.
peripher	48,4 „ „	

2h 48′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	15,4 cm R.-A.	
Mitte	31,8 „ „	24,4 cm R.-A.
peripher	21,4 „ „	

4h 45′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	28,1 cm R.-A.
peripher	0 „ „	

Versuch 13. Nickelchlorür, Calciumchlorid.

a) 19. XII. 1919. 11h 25′ a. m. Ringerlösung.

11h 36′ a. m.

	indirekt	direkt
zentral	55,8 cm R.-A.	
Mitte	63,8 „ „	29,4 cm R.-A.
peripher	56,2 „ „	

11h 38′ a. m. R + m/500 $NiCl_2$.

1h 32′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	43,8 cm R.-A.	
Mitte	40,1 „ „	27,1 cm R.-A.
peripher	37,8 „ „	

2h 5′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	43,2 cm R.-A.	
Mitte	40,1 „ „	27,1 cm R.-A.
peripher	35,6 „ „	

6h 8′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	41,4 cm R.-A.	
Mitte	38,2 „ „	25,8 cm R.-A.
peripher	41,2 „ „	

b) 19. XII. 1919. 11h 25′ a. m. Ringerlösung.

11h 41′ a. m.

	indirekt	direkt
zentral	64,5 cm R.-A.	
Mitte	72,3 „ „	31,8 cm R.-A.
peripher	59,6 „ „	

11h 45′ a. m. R + m/500 $NiCl_2$ + m/100 $CaCl_2$.

1h 35′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	40,1 cm R.-A.	
Mitte	53,6 „ „	28,2 cm R.-A.
peripher	46,1 „ „	

2h 13′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	42,3 cm R.-A.	
Mitte	46,6 „ „	28,2 cm R.-A.
peripher	45,0 „ „	

6h 10′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	43,7 cm R.-A.	
Mitte	45,1 „ „	28,1 cm R.-A.
peripher	42,8 „ „	

9^h 36′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	1,5 „ „	25,3 cm R.-A.
peripher	1,5 „ „	

9^h 38′ p. m. R + m/500 $NiCl_2$ + m/100 $CaCl_2$.

20. XII. 1919.

10^h 52′ a. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	22,1 cm R.-A.
peripher	12,8 „ „	

9^h 43′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	43,2 cm R.-A.	
Mitte	46,2 „ „	27,3 cm R.-A.
peripher	46,8 „ „	

20. XII. 1919.

10^h 55′ a. m.

	indirekt	direkt
zentral	32,4 cm R.-A.	
Mitte	31,3 „ „	24,3 cm R.-A.
peripher	31,6 „ „	

Die für das Nickel angegebenen Schwellenwerte sind nicht sehr genau, da das Nickel außerordentlich giftig ist, und häufig im Anschluß an eine Reizung einige Sekunden dauernde spontane Zuckungen auftreten.

Versuch 14. Hexamminkobaltichlorid, Calciumchlorid.

8. I. 1919. 4^h 10′ p. m. Ringerlösung.

4^h 16′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	70,3 cm R.-A.	
Mitte	74,1 „ „	39,8 cm R.-A.
peripher	52,4 „ „	

4^h 21′ p. m. R + m/1000 Hexamminkobaltichlorid.

5^h 24′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	34,4 cm R.-A.
peripher	0 „ „	

5^h 38′ p. m. R + m/1000 Hexamminkobaltichlorid + m/100 $CaCl_2$.

6^h 38′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	3,2 „ „	32,2 cm R.-A.
peripher	32,2 „ „	

7^h 25′ p. m.

	indirekt	direkt
zentral	0 cm R.-A.	
Mitte	0 „ „	28,4 cm R.-A.
peripher	14,4 „ „	

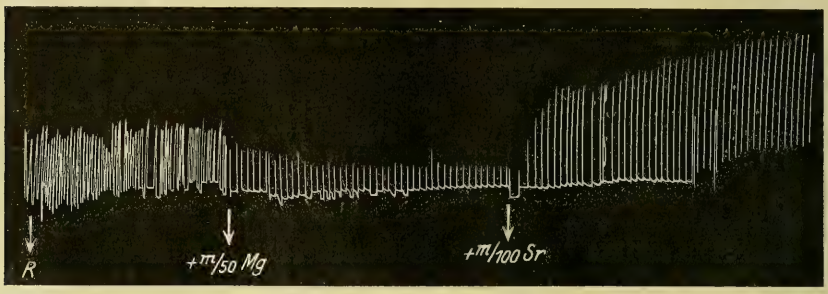

Abb. 1. Nach kurzem Aufenthalt in Ringerlösung kommt das Herz in Ringerlösung + m/50 $MgCl_2$, wo es nach ca. 48′ erlahmt; es erholt sich danach in Ringerlösung + m/50 $MgCl_2$ + m/100 $SrCl_2$.

Wie hiernach bei der Wirkung auf die Synapse des Nerv-Muskelpräparats das das Magnesium kompensierende Calcium durch Strontium und Barium vertreten werden kann, so ist es nun auch bei der Wirkung auf automatische Organe der Fall.

Am Herzen hört bei Zusatz von m/50 $MgCl_2$ zur Ringerlösung

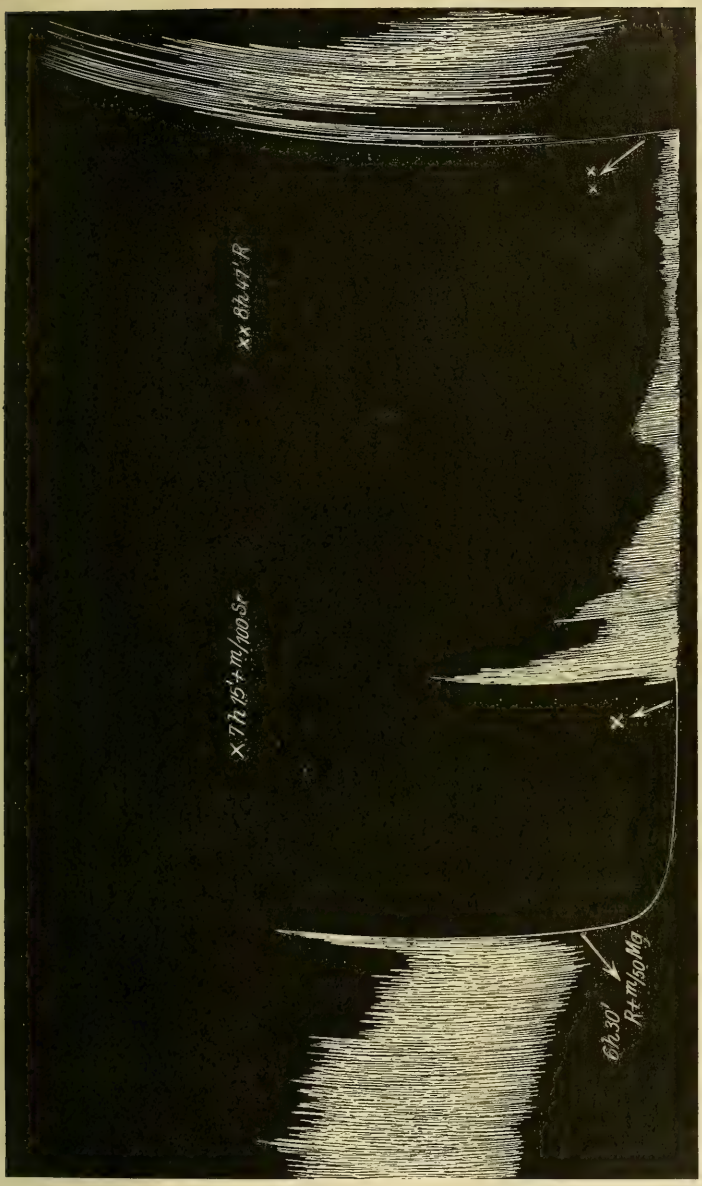

Abb. 2. Nach längerem Verweilen in Ringerlösung wird der Darm in Ringerlösung + m/50 $MgCl_2$ überführt, wo er sofort erlahmt. Nach 45' in Ringerlösung + m/50 $MgCl_2$ + m/100 $SrCl_2$: anfänglich gute Erholung; später erlahmt der Darm von neuem. Danach durch Ringerlösung völlige Restitution.

das spontane Schlagen des Herzens auf, und auch die elektrische Erregbarkeit sinkt ab. Bei Zusatz von m/100 $SrCl_2$ steigt die elektrische Erregbarkeit wieder an. Abb. 1 illustriert dieses Verhalten. m/500 $BaCl_2$ wirkt genau so wie m/100 $SrCl_2$.

Abb. 2 illustriert das entsprechende Verhalten des Darms; Zu-

satz von m/50 $MgCl_2$ zur Nährflüssigkeit sistiert augenblicklich die Pendelbewegungen, die aber bei weiterem Zusatz von m/100 $SrCl_2$ sofort wiederkehren.

Auf den Muskelring vom Magen wirkt m/200 $MgCl_2$ lähmend, aber diese Lähmung kann durch m/200 $SrCl_2$ zum Teil kompensiert werden. Mit m/500 $BaCl_2$ erzielt man den gleichen Effekt wie mit m/200 $SrCl_2$.

Greifen wir nun noch einmal auf den ursprünglichen Nachweis der Magnesiumnarkose durch Meltzer zurück, in dem es sich um die Folgen der intravenösen Injektion beim ganzen Tier handelte. Die eben geschilderten Versuche legten es nahe, nun ebenfalls am ganzen Tier das Calcium durch andere zweiwertige Kationen zu ersetzen. Die Versuche wurden so ausgeführt, daß zwei ungefähr gleichschwere Frösche zu gleicher Zeit Injektionen in den ventralen oder dorsalen Lymphsack erhielten. Meine Versuche bestätigten Meltzers Befunde am Kaninchen hinsichtlich des Antagonismus zwischen Mg und Ca. Bei der Magnesiumnarkose am Kaninchen kann aber nach Starkenstein[1]) das Strontium das Calcium nicht ersetzen, und auch Meltzer[2]) sagt, daß das Strontium keinerlei antagonistische Wirkungen auf die Magnesiumhemmung ausübt. Meine Befunde am Frosch stehen im Gegensatz dazu. Das Strontium kann, wie das folgende Versuchsbeispiel zeigt, das Calcium ebenso wie in den übrigen bisherigen Versuchen weitgehend vertreten.

Versuch 15a.

7^h 45′ p. m. Frosch erhält 0,6 ccm 10 proz. $MgSO_4$-Lösung in den ventralen Lymphsack und zugleich 0,6 ccm 10 proz. $SrCl_2$-Lösung in den dorsalen Lymphsack.

8^h 10′ p. m. Frosch bleibt auf dem Rücken liegen, macht aber Umdrehversuche, die mißlingen. Springt beim Kneifen und auch spontan; bei Bauchlage strampelt er und dreht sich auf Kneifen um.

8^h 35′ p. m. unverändert.

9^h 45′ a. m. am nächsten Morgen normal.

Versuch 15b.

7^h 40′ p. m. Frosch von gleichem Gewicht, wie in Versuch 20a, erhält 0,6 ccm 10 proz. $MgSO_4$-Lösung in den ventralen Lymphsack.

8^h 5′ p. m. bleibt regungslos auf dem Rücken liegen. Bei starkem Kneifen nur schwaches Zucken. Cornealreflex positiv. Atmung gut. Herzschlag gut sichtbar.

8^h 30′ p. m. Reflexlos. Atmung gut. Herzschlag deutlich sichtbar.

9^h 45′ a. m. Am nächsten Morgen träge. Springt nicht spontan, aber bei Kneifen. Umdrehreflex nicht immer positiv, Cornealreflex positiv. Atmung gut, Herzschlag deutlich sichtbar.

[1]) Starkenstein, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 77, 45. 1912.

[2]) loc. cit.

Meine Versuche zeigen weiter, daß wie bei der Wirkung auf die Synapse des Nerv-Muskelpräparats so auch bei der auf automatische Organe Magnesium durch andere zweiwertige Kationen vertreten werden kann.

Beim Herzen hört auf Zusatz von m/300 $CoCl_2$ oder m/300 $MnCl_2$ das spontane Schlagen augenblicklich auf, und auch die elektrische

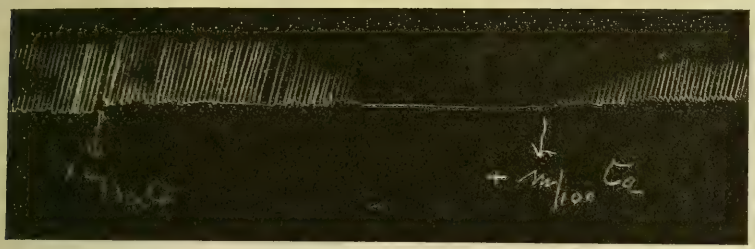

Abb. 3. Nach Verweilen in Ringerlösung kommt das Herz in Ringerlösung + m/300 $CoCl_2$. Nach 46′ ist es vollkommen gelähmt. In Ringerlösung + m/300 $CoCl_2$ + m/100 $CaCl_2$ tritt darauf Erholung ein.

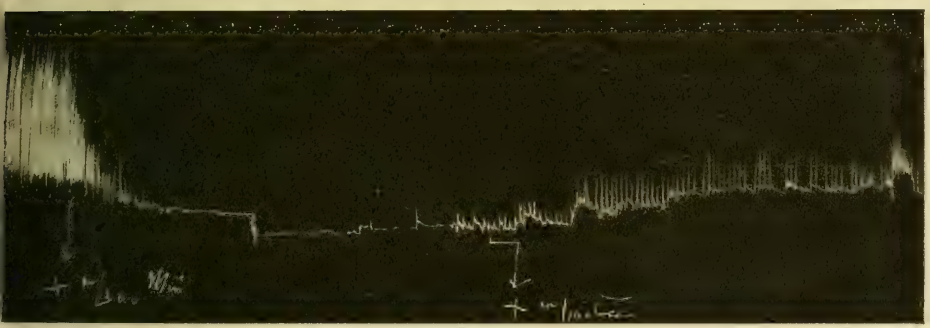

Abb. 4. Nach längerem Verweilen in Ringerlösung kommt das Herz in Ringerlösung + m/300 $MnCl_2$, wo es schnell erlahmt. Danach in Ringerlösung + m/300 $MnCl_2$ + m/100 $CaCl_2$: Erholung.

Erregbarkeit sinkt ab. Auf Zusatz von m/100 $CaCl_2$ steigt die elektrische Erregbarkeit sofort wieder an. Dieses Verhalten wird durch Abb. 3 und 4 dargelegt.

m/500 $NiCl_2$ wirkt ebenfalls lähmend auf das Herz, aber auch hier kann diese Lähmung durch m/100 $CaCl_2$ oder m/100 $SrCl_2$ teilweise aufgehoben werden.

Hinsichtlich der Wirkung des Hexamminkobaltichlorids auf das Herz weichen meine Ergebnisse von denen Bocks[1]) ab. Nach Bock übt das Hexamminkobaltichlorid keine hervortretende Wirkung auf das isolierte Kaninchenherz aus. Meine Versuche haben hingegen er-

[1]) J. Bock, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **52**, 1. 1905.

geben, daß m/100 Hexamminkobaltichlorid nicht nur das spontane Schlagen des Herzens sistiert, sondern daß auch die elektrische Erregbarkeit absinkt. m/100 $CaCl_2$, m/100 $SrCl_2$ und m/500 $BaCl_2$ machen

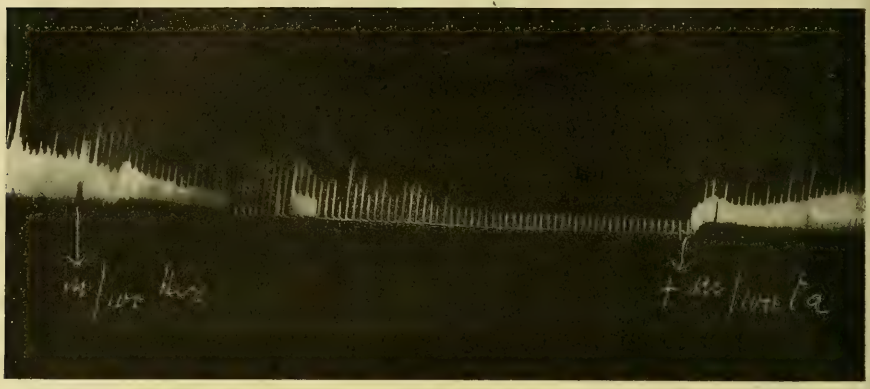

Abb. 5. Nach einigem Verweilen in Ringerlösung kommt das Herz in Ringerlösung + m/100 $[Co(NH_3)_6]Cl_3$ und wird darin in 88′ fast gelähmt. Danach Erholung in Ringerlösung + m/100 $[Co(NH_3)Cl_5]_3$ + m/100 $CaCl_2$.

dagegen die erzeugte Lähmung rückgängig; nicht nur die elektrische Erregbarkeit steigt wieder an, sondern auch das spontane Schlagen kehrt auf ihren Zusatz prompt zurück. Die Abb. 5 und 6 geben dafür Beispiele.

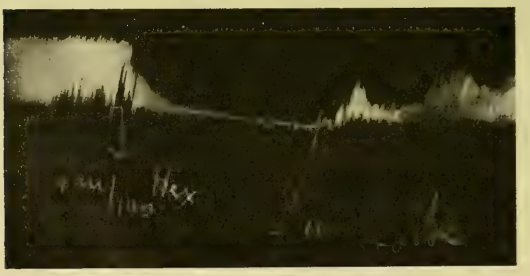

Abb. 6. Nach längerem Verweilen in Ringerlösung kommt das Herz in Ringerlösung + m/100 $[Co(NH_3)_6]Cl_3$, wo es schnell gelähmt wird. Dann in Ringerlösung + m/100 $[Co(NH_3)_6Cl_3$ + m/500 $BaCl_2$: Erholung.

Ähnliche Verhältnisse ergaben die Versuche am Magenmuskelring.

m/400 $CoCl_2$ wirkt lähmend, aber diese Lähmung kann durch m/200 $SrCl_2$ kompensiert werden (s. Abb. 7). m/400 $MnCl_2$ wirkt ebenfalls lähmend auf den Magen; hier wird die Lähmung durch m/200 $CaCl_2$ oder m/200 $SrCl_2$ antagonistisch beeinflußt.

Auch durch m/400 Hexamminkobaltichlorid kann eine Lähmung hervorgerufen werden, die durch m/120 $CaCl_2$, m/100 $SrCl_2$ und m/1000 $BaCl_2$ teilweise kompensiert werden kann.

An Stelle des Hexamminkobaltichlorids habe ich auch noch ein anderes dreiwertiges Kobaltkomplexsalz, das Triäthylendiaminkobaltichlorid[1]), verwendet. m/400 dieses Salzes ruft am Magen eine Lähmung

[1]) Siehe R. Höber, Arch. f. d. ges. Physiol. **166**, 531. 1917.

hervor, die durch m/200 $SrCl_2$ teilweise aufgehoben werden kann. Schließlich sei noch die in diesem Zusammenhang auffällige Tatsache erwähnt, daß die durch $MgCl_2$ am Magen hervorgerufene Lähmung auch durch m/400 $CoCl_2$ schwach, aber deutlich kompensiert werden kann.

Auch bei der Wirkung auf den Darm kann das Magnesium vertreten werden. Wegen des kostspieligen Materials konnten diese Versuche aber leider nicht soweit ausgedehnt werden, wie bei den anderen automatischen Organen.

Abb. 8 zeigt, daß m/300 $MnCl_2$ vollständig die Pendelbewegungen des Darms sistiert; sie kehren jedoch auf Zusatz von m/100 $CaCl_2$ sofort wieder.

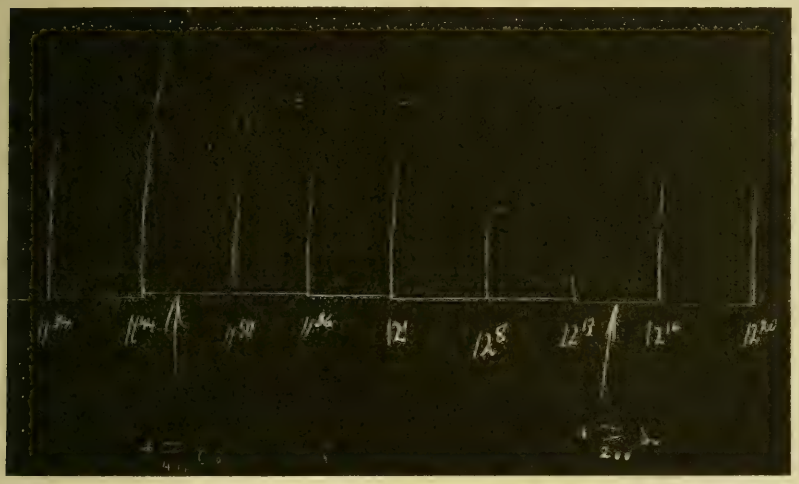

Abb. 7. Nachdem der Muskelring vom Froschmagen eine Weile in Ringerlösung gereizt ist, kommt er in Ringerlösung + m/400 $CoCl_2$: nach 25′ ist fast vollkommene Lähmung eingetreten. Dann in Ringerlösung + m/400 $CoCl_2$ + m/200 $SrCl_2$. Darauf schnell eintretende Erholung.

Auch durch m/100 Hexamminkobaltichlorid wird eine Lähmung des Darms herbeigeführt, die durch Zusatz von m/100 $SrCl_2$ fast augenblicklich aufgehoben wird (Abb. 9).

Schließlich läßt sich auch in der Wirkung auf das ganze Tier das Magnesium durch Hexamminkobaltichlorid vertreten; das Kobaltiaksalz erzeugt einen Hemmungszustand, der durch Calcium und Strontium aufgehoben werden kann. Das folgende Versuchsprotokoll soll dieses veranschaulichen.

Versuch 16. Hexamminkobaltichlorid.

a) 8. IX. 1919. Esculenta, weiblich, Gewicht 41 g.

6^h 15′ p. m. 0,2 ccm 1 proz. $[Co(NH_3)_6]Cl_3$-Lösung in den ventralen Lymphsack.

6^h 30′ p. m. Liegt schlapp da, reagiert nicht auf Kneifen. Umdrehreflex negativ, Cornealreflex positiv. Herzschlag verlangsamt, Atmung sehr verlangsamt, zeitweise aussetzend.

6^h 45′ p. m. Reagiert nicht auf Kneifen, Umdrehreflex negativ. Cornealreflex positiv. Herzschlag gut.

8^h 10′ p. m. Reagiert nicht auf Kneifen. Umdrehreflex negativ, Cornealreflex positiv. Herzschlag gut, Atmung zeitweilig aussetzend.

Abb. 8. Nach einigem Verweilen in Ringerlösung kommt der Darm in Ringerlösung + m/300 $MnCl_2$, worauf sofort Lähmung eintritt. Nach 40′ in Ringerlösung + m/300 $MnCl_2$ + m/100 $CaCl_2$: bald einsetzende Erholung.

9. IX. 1919. 10^h 30′ a. m. Reagiert auf Kneifen. Untere Extremitäten scheinen gelähmt zu sein. Umdrehreflex negativ. Herz und Atmung gut.

12^h 1′ p. m. Umdrehreflex auf Kneifen positiv. Versucht spontane Bewegungen. Herz und Atmung gut.

b) 8. IX. 1919. Esculenta, weiblich, 43 g.

6^h 16′ p. m. 0,2 ccm 1 proz. $[Co(NH_3)_6]Cl_3$- und 0,65 ccm 5 proz. $CaCl_2$-Lösung in den ventralen Lymphsack.

6^h 30′ p. m. Reagiert auf Kneifen. Springt 5 cm weit. Umdrehreflex positiv, Cornealreflex positiv. Herz und Atmung gut.

6^h 45′ p. m. Macht spontane Bewegungen. Versucht zu springen. Reagiert sofort auf Kneifen. Umdrehreflex positiv. Herz und Atmung gut.

8^h 10′ p. m. vollkommen normal.

c) 8. IX. 1919. Esculenta, weiblich, 45 g.

6^h 17′ p. m. 0,2 ccm 1 proz. $[Co(NH_3)_6]Cl_3$-Lösung und 0,6 ccm 10 proz. $SrCl_2$-Lösung in den ventralen Lymphsack.

6^h 30′ p. m. Macht spontan kleine Bewegungen. Umdrehreflex positiv, Cornealreflex positiv. Herz und Atmung gut.

6^h 45′ p. m. Bewegt sich spontan, versucht zu springen. Umdrehreflex positiv. Herz und Atmung gut.

8^h 10′ p. m. Vollkommen normal.

Auch Kobalt- und Manganchlorür erzeugen am ganzen Frosch eine Lähmung, aber diese kann durch Calcium und Strontium nicht beseitigt werden.

III. Kolloidchemische Analoga zu den physiologischen Untersuchungen.

Die auf den vorangegangenen Seiten geschilderten Versuche haben gezeigt, daß bei der sog. Magnesiumnarkose das Magnesium mit einer

gewissen Regelmäßigkeit durch Kobalt, Mangan, Nickel und Hexamminkobalt vertreten werden kann. Die große Rolle, die das Calcium bei der sog. Magnesiumnarkose spielt, ließ den Gedanken auftauchen, ob sich vielleicht die Wirkung des Magnesiums ebenfalls als eine kolloidchemische auffassen ließe, so wie es für das Calcium durch Höber

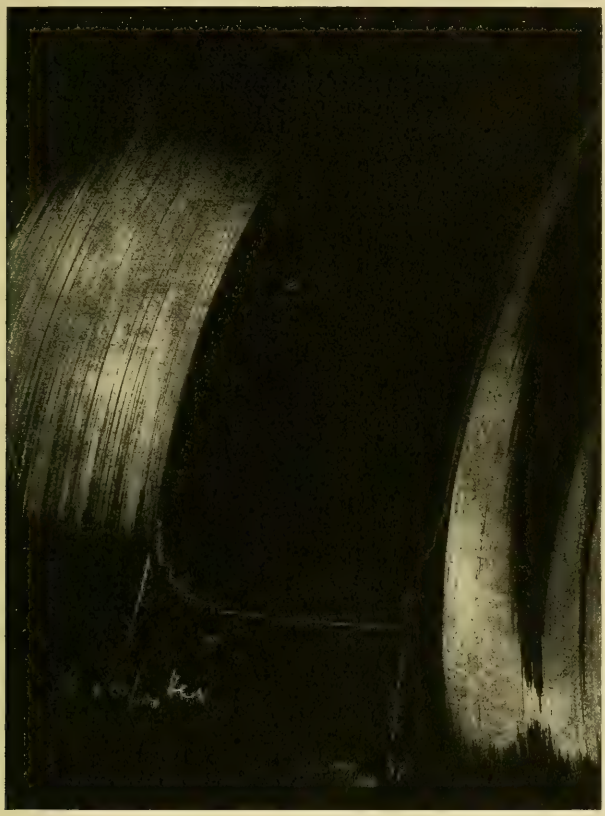

Abb. 9. Nach längerem Verweilen in Ringerlösung kommt der Darm in Ringerlösung + m/100 $[Co(NH_3)_6]Cl_3$. Sofortige Lähmung. Nach 50′ in Ringerlösung + m/100 $[Co(NH_3)_6]Cl_3$ + m/100 $SrCl_2$: Erholung.

wahrscheinlich gemacht worden ist. Ich habe deswegen den Versuch gemacht, durch Untersuchungen an kolloidem Substrat Parallelen für die physiologischen Beobachtungen aufzufinden. Ich benutzte dazu fein zerschnittene Froschmuskulatur, die den Gesetzen der Semipermeabilität natürlich nicht mehr folgte, und ging nach folgender Methode[1]) vor: Gleich große, gewogene Mengen möglichst fein zerschnittener Froschmuskulatur wurden in Bechergläsern, die Mg-, Co-,

[1]) Vgl. O. Meyerhof, Arch. f. d. ges. Physiol. **175**, 20. 1919.

Mn-, Ni-, Hex-, Ca-, Sr-, Ba-Lösungen oder Kombinationen von je zwei der genannten Lösungen enthielten, verrührt; nach einer Stunde wurde das Wasser aus der Suspension durch ein gehärtetes Filter auf einer Nutsche abgesaugt, und das Gewicht wieder festgestellt. Als Ausgangsmenge verwandte ich bei meinen Untersuchungen regelmäßig 2,0 g. Aus der großen Reihe der von mir angestellten Untersuchungen ergab sich, daß bei bestimmten Konzentrationen Mg, Co, Ni, Hex auf die fein zerschnittene Froschmuskulatur quellend, Ca, Sr, Ba dagegen entquellend wirken. Bei Kombinationen aus den beiden Gruppen liegen die Gewichtswerte zwischen den Werten für die einzelnen Kationen. Nur das Mangan fällt aus der Reihe; in $MnCl_2$-Lösung verändert fein zerschnittene Froschmuskulatur ihr Gewicht kaum.

Verhalten des Gewichts fein zerschnittener Froschmuskulatur in Salzlösungen.

Ausgangsgewicht 2,0 g.

	Nach einer Stunde		Nach einer Stunde
Aqua dest.	2,55 g	m/100 $MgCl_2$	2,36 g
m/500 $CaCl_2$	1,52 g	m/100 $CoCl_2$	2,12 g
m/1000 $CaCl_2$	1,64 g	m/1000 $MnCl_2$	1,94 g
m/500 $SrCl_2$	1,71 g	m/1000 $NiCl_2$	2,23 g
m/1000 $SrCl_2$	1,85 g	m/100 $[Co(NH_3)_6]Cl_3$	2,48 g
m/500 $BaCl_2$	1,75 g		
m/1000 $BaCl_2$	1,85 g		

	Nach einer Stunde
m/500 $CaCl_2$ + m/100 $MgCl_2$	1,79 g
m/500 $SrCl_2$ + m/100 $MgCl_2$	2,07 g
m/500 $BaCl_2$ + m/100 $MgCl_2$	1,95 g
m/500 $CaCl_2$ + m/100 $CoCl_2$	1,74 g
m/500 $SrCl_2$ + m/100 $CoCl_2$	1,86 g
m/500 $BaCl_2$ + m/100 $CoCl_2$	1,93 g
m/1000 $CaCl_2$ + m/1000 $NiCl_2$	1,75 g
m/1000 $SrCl_2$ + m/1000 $NiCl_2$	2,01 g
m/1000 $BaCl_2$ + m/1000 $NiCl_2$	1,91 g
m/500 $CaCl_2$ + m/100 $[Co(NH_3)_6]Cl_3$	1,85 g
m/500 $SrCl_2$ + m/100 $[Co(NH_3)_6]Cl_3$	2,18 g
m/500 $BaCl_2$ + m/100 $[Co(NH_3)_6Cl_3$	2,31 g

Diese Ergebnisse können wohl, obgleich es sich um unphysiologische Gesamtkonzentrationen handelt, als ein Argument zugunsten einer kolloidchemischen Theorie der beschriebenen physiologischen Vorgänge angesehen werden. Loeb[1]) hat an intakten Muskeln schon ähnliche Versuche angestellt. Aus diesen ergibt sich, daß Lösungen von $CaCl_2$, $SrCl_2$, $BaCl_2$, $CoCl_2$, $MnCl_2$, welche mit einer 0,7 proz. NaCl-Lösung äquimolekular sind, in gleicher Weise einen starken Wasserverlust des

[1]) Loeb, Arch. f. d. ges. Physiol. **75**, 303. 1899.

Muskels bedingen, während eine entsprechende $MgCl_2$-Lösung viel schwächer wirkt. Diese von den meinigen abweichenden Befunde sind leicht erklärlich, da es sich bei seinen Versuchen um intakte Muskeln handelt, die den Gesetzen der Semipermeabilität folgen, während ich meine Versuche an fein zerschnittener Muskulatur, bei der osmotische Einflüsse nicht in Betracht kommen, anstellte.

In neuester Zeit hat Neuschlosz[1]) durch Untersuchungen über den Einfluß der Kationen auf die Oberflächenspannung des Lecithinsols dem Wesen des Ionenantagonismus näher zu kommen gesucht. Hier interessiert aus seinen Untersuchungen nur der Antagonismus zwischen Magnesium- und Calciumionen. Neuschlosz hat gefunden, daß bei dem Verhältnis Ca/Mg = 1 die Wirkungen der Ionen einander völlig aufheben, so daß das Gemisch sich so verhält, als ob die Salze gar nicht vorhanden wären. — Ich habe versucht, die Befunde von Neuschlosz zu reproduzieren, um daran Versuche über die Vertretbarkeit durch andere Kationen anzuschließen. Das ist mir jedoch nicht geglückt. Es mag daran liegen, daß Neuschlosz ein Lecithinpräparat von Poulene verwandte, das mir nicht zur Verfügung stand.

IV. Die Wirkung des Magnesiums auf pflanzliche Gewebe.

Ich habe eben die physiologische Magnesiumwirkung auf ein kolloidchemisches Analogon zurückzuführen versucht. Daß aber auch eine chemische Komponente dabei in Betracht gezogen werden kann, darauf weisen Versuche von Hansteen[2]) an Pflanzen mit großer Deutlichkeit hin. Schon oben hatte ich hervorgehoben, daß bereits Boehm[3]) im Jahre 1875 auf die Bedeutung des Antagonismus zwischen Mg- und Ca-Ionen für die Pflanzen hingewiesen hat. Nach Hansteens Untersuchungen muß man annehmen, daß die Erkrankung einer Pflanze in einem kalkfreien resp. ihre normale Entwicklung in einem kalkhaltigen Medium in erster Linie nicht auf Innen-, sondern auf Oberflächenwirkungen beruht, d. h. der Kalk ist vor allem deshalb für die kalkbedürftige Pflanze notwendig, weil er eine Bedingung für die normale Ausbildung und die erforderliche Erhaltung der Zellwände und der Zellverbände ist. Demgemäß muß bei Pflanzen, die in einem Medium von reinem Mg- oder reinem K-Salz sich befinden, die Erhaltung der Zellwände und der Zellverbände Not leiden. Osmotische Druckverhältnisse können nach Hansteen hierbei gar nicht in Betracht kommen, und auch die Natur der Anionen ist von unwesentlicher Bedeutung. Die Zellwände physiologisch tätiger Pflanzenzellen enthalten nach Hansteen ohne Ausnahme neben Cellulose und Pektinsubstanzen

[1]) Neuschlosz, Arch. f. d. ges. Physiol. **181**, 17, 1920.

[2]) Hansteen, Jahrbücher f. wiss. Botanik **47**, 289. 1910 und **53**, 536. 1914.

[3]) loc. cit.; siehe dazu auch: O. Loew, Landw. Jahrb. **31**, 561. 1902 und **35**, 527. 1906. Flora **75**, 368. 1892. — Maschhaupt, Over antagonistische werkingen van zouten bij planten. Verslagen van Landbouwkundige onderzoekingen der Rijkslandbouwproefstations, Nr. 19, 1916.

auch gewisse lipoide Bestandteile in Form von leicht verseifbaren Fettsäuren neben kleineren Mengen von nicht verseifbaren, phytosterinartigen Stoffen. Die Zellwände junger Wurzelzellen werden nun durch eine reine Mg-Salzlösung zerstört, und dabei tritt immer derselbe Prozeß in Erscheinung: die Zellwände quellen auf, werden verflüssigt und gelöst und geben an die schädliche Lösung Stoffe ab, die immer denselben chemischen Körperklassen, nämlich den Pektinstoffen, den Fettsäuren und den Phytosterinen angehören. Hansteen faßt daher die jugendliche, funktionstüchtige Zellwand als einen Hydrogelkomplex auf, dessen feste Phase aus den hydrophilen Kolloiden Cellulose + Pektin + kolloiden Seifen zusammengesetzt ist. Was nun die angedeutete chemische Natur der Magnesiumwirkung anlangt, so hat Hansteen gezeigt, daß die Kolloide der Zellwände mit gewissen Ionen in bestimmten gegenseitigen Mengenverhältnissen in Verbindung treten müssen, damit die Zellwände ihren richtigen Gelzustand bekommen. Darauf weisen auch Kreftings[1]) Angaben hin, daß die als eine Pektinsäure anzusehende Tangsäure, welche sich in der Interzellularsubstanz der Braunalgen findet, mit Kalk und Barium unlösbare, mit Kalium, Natrium, überhaupt mit den Alkalisalzen sowie mit Magnesium in kaltem und warmem Wasser dagegen sehr leicht lösliche Verbindungen bildet. Mit Kalium und Magnesium bildet die Tangsäure leicht lösbare, mit Kalium und Kalk oder mit Magnesium und Kalk dagegen schwer lösliche Doppelsalze.

Danach muß man vermuten, daß die Zerstörung der Zellwände, die in reinen Lösungen von Magnesium- und Kaliumsalzen stattfindet, darauf beruht, daß diese Salze mit den Wandbestandteilen lösliche chemische Verbindungen bilden. Die Erscheinung dagegen, daß in Lösungen, die diese Salze und Kalksalze in bestimmten Mengenverhältnissen enthalten, die Zellwände ihre normale feste Konsistenz behalten, ist so zu deuten, daß es sich nunmehr um die Bildung von unlöslichen chemischen Verbindungen mit den Wandbestandteilen handelt.

Demnach könnte man die hier geschilderten Versuche auch so deuten, daß bei der Magnesiumwirkung eine chemische Komponente eine nicht unwesentliche Rolle spielt. Jedenfalls wird es durch den Antagonismus zwischen Magnesium und Calcium nahegelegt, nun auch an Pflanzen zu versuchen, wieweit da eine Vertretbarkeit des Magnesiums und Calciums durch andere zweiwertige Kationen möglich ist. Ich habe auch solche Untersuchungen angestellt und bin dabei im allgemeinen nach der von Hansteen[2]) angegebenen Versuchsanordnung vorgegangen. Als Objekt zu den Versuchen diente mir Gerste, die mir

[1]) Krefting, vgl. Hansteen, loc. cit.

[2]) Hansteen, Jahrb. f. wiss. Botanik 47, 291. 1910.

in liebenswürdiger Weise vom hiesigen Landwirtschaftlichen Institut zur Verfügung gestellt war. Die Versuchszeit betrug regelmäßig nur 10 Tage. Eine Erneuerung der Kulturlösungen, wie es Hansteen getan hat, wurde nicht vorgenommen. Auf Trockenbestimmungen der produzierten Pflanzensubstanz, wie es von Hansteen geschehen ist, habe ich ebenfalls verzichtet und nur auf morphologische Eigentümlichkeiten geachtet. Als Kriterium für die Art der Salzwirkung wurde vor allem die Ausbildung der Wurzelhaare gewählt, denn nach den Angaben Hansteens kommt es bei der Anlage und dem Wachstum von Wurzelhaaren in erster Linie auf eine ausgiebige Zellwandbildung an.

Hansteen hat schon gezeigt, und ich konnte es bestätigen, daß Calciumsalze fördernd, Kalium- und Magnesiumsalze dagegen hemmend auf die Ausbildung der Wurzelhaare wirken. Auch in destilliertem Wasser findet eine Ausbildung von Wurzelhaaren nicht oder kaum statt.

Meine Versuche zeigen nun, daß hinsichtlich der Ausbildung der Wurzelhaare Co, Mn, Ni, Sr, Ba sich mehr oder weniger deutlich wie Ca verhalten, während Hex sich wie K oder Mg verhält. Ferner wird der hemmende Einfluß des K und Mg auf die Ausbildung der Wurzelhaare durch Ca, Sr, Ba, Co, Mn, Ni antagonistisch beeinflußt. Dagegen gelang nicht die Kompensation des Hex durch Ca.

Wegen Raummangels kann ich hier nur wenige Versuche zum Beleg anführen:

Versuch 17.

16. bis 26. IX. 1919.

Bei Beginn der Versuche durchschnittliche Länge der Keimwurzel 4,0 und der Plumula 4,75 cm.

Mittlere tägliche Temperatur 14°, extreme Temperaturen 12° und 16° C.

Nach 10 Tagen:

1. Destilliertes Wasser. Blattentwicklung: Länge 7,9—14,1 cm, von hellgrüner Farbe, flach ausgebreitet.

Wurzeln: Länge der Keimwurzel 4,8—6 cm, ziemlich dick, nicht von ganz rein weißer Farbe. Wurzelhaare nur an ganz vereinzelten Stellen ausgebildet. Keine Seitenwurzeln.

2. m/100 Kaliumnitrat. Blattentwicklung: Länge 12,5—15,2 cm. Dunkelgrün, stark turgescent.

Wurzeln: Länge 7,2—8 cm, dick, teilweise etwas gelb-bräunlich gefärbt. Seitenwurzeln angedeutet, Wurzelhaare an den meisten Stellen sehr kurz oder ganz fehlend.

3. m/100 Magnesiumnitrat. Blattentwicklung: Länge 7,5—8,7 cm, dunkelgrün, der Länge nach zusammengerollt.

Wurzeln: Länge 5,1—5,4 cm; dick, von gelblich-weißer Farbe. Mit äußerst schlecht entwickelten Wurzelhaaren. Keine Seitenwurzeln.

4. m/200 Kobaltchlorür. Blattentwicklung: Länge 4,75 cm, vertrocknet,

Wurzeln: Länge 4,0—6,5 cm. Von gelb-weißer Farbe. Wurzelspitzen kaum verdickt, etwas bräunlich. Wurzelhaare fast überall gleichmäßig schön ausgebildet. Seitenwurzeln angedeutet.

5. m/400 Manganchlorür. Blattentwicklung: Länge 9,8—11,9 cm. Dunkelgrün mit bräunlichem Einschlag, nicht vertrocknet, zusammengerollt.

Wurzeln: Länge 4,0 cm. Keine glatten Konturen, braungelb gefärbt. Keine Seitenwurzeln. Überall ganz schöne Wurzelhaare.

6. m/100 Kaliumnitrat + m/200 Kobaltchlorür. Blattentwicklung: Länge 5,5 cm, vertrocknet, bräunlich.

Wurzeln: Länge 4,5 cm; gelb-weiß, Wurzelspitzen verdickt. Bräunlich. Keine Seitenwurzeln. Wurzelhaare überall bis auf die Spitzen gut ausgebildet, in den oberen Partien einen filzartigen Eindruck machend. Deutlicher Unterschied gegenüber Nr. 2.

7. m/100 Kaliumnitrat + m/100 Manganchlorür. Blattentwicklung: Länge 14,5 cm. Von dunkelgrüner Farbe, gut turgescent, etwas zusammengerollt.

Wurzeln: Länge 4,0 cm, gelb-braun, streckenweise tiefbraun gefärbt. Keine glatten Konturen. Wurzelhaare überall gut ausgebildet, streckenweise in Form eines dichten Filzes.

8. m/100 Magnesiumnitrat + m/200 Kobaltchlorür. Blattentwicklung: Länge 5,0 cm, vollkommen vertrocknet.

Wurzeln: Länge 4,0—4,5 cm; etwas dick, gelb-weiß, streckenweise gelbbräunlich gefärbt. Wurzelhaare überall gleichmäßig schön ausgebildet. Keine Seitenwurzeln.

9. m/100 Magnesiumnitrat + m/400 Manganchlorür. Blattentwicklung Länge 10,7—11,0 cm; etwas vertrocknet aussehend, hellgrün, etwas zusammengerollt.

Wurzeln: Länge 4,5 cm. Keine glatten Konturen. Von gelbweißer, stellenweise bräunlicher Färbung. Wurzelhaare überall gleichmäßig gut ausgebildet, teilweise etwas verfilzt.

10. m/200 Hexamminkobaltichlorid. Blattentwicklung: Länge 4,75 cm. Vertrocknet aussehend, von braun-grünlicher Farbe.

Wurzeln: 4,0 cm lang. Etwas gelblich gefärbt. Spitzen bräunlich, aufgequollen. Keine Wurzelhaare.

11. m/200 Hexamminkobaltichlorid + m/100 Calciumchlorid. Blattentwicklung: Länge 6,5—7,5 cm, von gelb-grüner Farbe, ohne Turgor.

Wurzeln: Länge 4,0 cm. Dick, gelb-weiß mit bräunlichem Einschlag. An ganz vereinzelten Stellen wenig Wurzelhaare.

12. m/200 Hexamminkobaltichlorid + m/100 Magnesiumchlorid. Blattentwicklung: Länge 6,0—7,0 cm, vertrocknet.

Wurzeln: Länge 4,0 cm. Dick, gelb-weiß mit bräunlichem Einschlag. Wurzelhaare an vereinzelten Stellen eben angedeutet.

Wir erhalten demnach ein Resultat, das nur schwer an die Resultate der tierphysiologischen Untersuchungen anzuschließen ist. Während bei diesen Ca, Sr, Ba auf der einen, Mg, Hex, Co, Ni, Mn auf der anderen Seite stehen, finden wir hier, daß von mehrwertigen Kationen nur Hex dem Mg ähnlich wirkt, während deren Antagonisten durch Ca, Sr, Ba, Co, Mn, Ni repräsentiert sind. Könnte man vom Hex absehen, so könnte man in dem Ergebnis einen neuen Ausdruck der Wertigkeitsregel der Kolloidchemiker erblicken; denn die Mg-Salze weichen in ihrem chemischen und physikochemischen Verhalten von den Erdalkalien

stark ab und ähneln in mehrfacher Hinsicht den Alkalien [1]). Andererseits bleibt zunächst auch möglich, dem Ergebnis eine chemische Deutung zu geben, indem man annimmt, daß Hex ähnlich wie Mg mit den Wandbestandteilen der Wurzelhaarzellen lösliche, die übrigen Ionen unlösliche Verbindungen eingehen.

V. Die Theorie der Magnesiumwirkung.

Lassen wir noch einmal die auf den vorangegangenen Seiten geschilderten Versuche an unserem Auge vorüberziehen, so lenkt vor allem die enge Beziehung, die das Magnesiumion zu dem Calciumion hat, die Aufmerksamkeit auf sich.

Wir sahen, daß das Magnesium besonders leicht an der Synapse des Nerv-Muskelpräparats und an den automatischen Organen, wie Herz, Magen, Darm angreift. An diesen Stellen kann es auch immer in seiner Wirkung durch Calcium kompensiert werden, während bei den Muskeln, die vom Mg weniger leicht gelähmt werden, das Ca die Mg-Wirkung auch nicht zu kompensieren vermag. Man hat bisher öfter von einer curareartigen Wirkung des Magnesiums gesprochen. Ich glaube, daß man diese Ansicht nicht aufrecht erhalten sollte, denn abgesehen davon, daß das Curare im Gegensatz zum Magnesium in erster Linie auf die Skelettmuskulatur wirkt — jedenfalls sind über den Einfluß des Curare auf die glatte Muskulatur die Ansichten geteilt — so ist auch von einem Antagonismus zwischen Curare und Calcium bisher nichts bekannt geworden [2]). Für die Annahme einer Wirkung des Magnesiums auf die Verbindung zwischen Nerv und Muskel spricht auch, daß nach den Angaben Tullbergs [3]) und Redenbaughs [4]) sich bei Aktinien und Anneliden, die beide ein Nervensystem besitzen, mit Magnesium leicht eine Narkose hervorrufen läßt; Infusorien (Opalina ranarum), die kein Nervengewebe enthalten, sind dagegen, wie ich gefunden habe, gegenüber Magnesium außerordentlich resistent.

---

[1]) Vgl. R. Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 4. Aufl. S. 546. 1914.

[2]) Allerdings ist zuzugeben, daß dem Antagonismus Curare-Physostigmin ein Antagonismus Magnesium-Physostigmin entspricht. Letzterer macht sich nach Meltzer (loc. cit.) nur hinsichtlich der durch Magnesiuminjektionen bedrohten Atmung geltend, während er bei den anderen Effekten des Magnesiums kaum in Erscheinung tritt. Nach Starkenstein (Zentralbl. f. Physiol. **28**, 63. 1914) ist dagegen Physostigmin in gleicher Weise imstande durch Curare und durch Magnesium gelähmte Kaninchen zu erwecken.

[3]) Tullberg, Arch. de Zool. Expér. et Génér. 2. Série **10**, 11. 1892.

[4]) Redenbaugh, Amer. natural. **29**, 399. 1895 und Journ. R. micr. soc. London 1895, S. 385, zit. nach Lee und Mayer, Grundzüge der mikroskop. Technik. Berlin 1898, S. 15.

Ich bin geneigt anzunehmen, daß das Magnesium bei der Magnesiumnarkose selektiv die Synapse als Angriffspunkt bevorzugt und stelle mir dementsprechend vor, daß bei der Magnesiumwirkung auf das Herz die Verbindung zwischen Reizleitungssystem und Muskulatur als Angriffspunkt des Magnesiums anzusehen ist. Für die Magnesiumwirkung auf das Zentralnervensystem wäre anzunehmen, daß dabei eine Art Kittsubstanz zwischen zwei Neuronen als Angriffspunkt in Betracht kommt.

Was die gegenseitige Vertretbarkeit der Kationen bei der Magnesiumnarkose anbetrifft, so war von vornherein vielleicht zu erwarten, daß sich nach der Wertigkeitsregel das Ca durch Sr, Ba, Co, Mn, Ni und Hex vertreten lassen würde. Daß dabei das Mg als Antagonist des Ca auftrat, ließ sich allenfalls mit seiner chemischen Grenzstellung zwischen Erdalkalien und Alkalien und seinen eigenartigen Dissoziationsverhältnissen erklären.

Annähernd gilt die Wertigkeitsregel nun auch wirklich nach meinen Versuchen bei den Pflanzen. Dort läßt sich das Ca durch Sr, Ba, Co, Mn, Ni vertreten, während sich nur das Hex als Vertreter des Mg zeigt.

Aber ganz anders ist die Vertretbarkeit bei meinen eigentlichen Untersuchungen über die Magnesiumnarkose. In seiner Wirkung auf die Synapse des Nerv-Muskelpräparats, auf Herz, Magen und Darm kann das Mg fast regelmäßig durch Co, Mn, Ni und Hex, das Ca in seinen antagonistischen Eigenschaften gegenüber dem Mg ebenfalls fast regelmäßig durch Sr und Ba vertreten werden.

Es ist danach schwer, zu entscheiden, wie weit es sich bei der Magnesiumwirkung um kolloidchemische, wie weit um chemische Vorgänge handelt. Die von mir an fein zerschnittener Froschmuskulatur angestellten Versuche deuten auf eine kolloidchemische Natur der Magnesiumwirkung hin. Nach ihnen könnte man sich vorstellen, daß es sich bei der Wirkung des Mg, Co, Ni und Hex um eine Quellung, bei der des Ca, Sr, Ba dagegen um eine Konsolidierung der kolloiden Kittsubstanz oder der kolloiden Plasmahäute handelt.

Es bleibt noch die Frage übrig: wie kann man sich die narkotische Wirkung des Mg am Menschen vorstellen? Aus Analysen wissen wir, daß sich das Mg genau so wie das Ca im Blut und in der pericellulären Lymphe wie auch in allen Zellen findet. Wird nun Mg parenteral zugeführt, so wird das Verhältnis zwischen Mg- und Ca-Ionen, wie es im Blutplasma vorhanden ist, gestört (Stransky). Hierdurch würde eine Änderung im Verhalten der Kolloide der Synapse herbeigeführt, und der Zustand, den man als Magnesiumnarkose bezeichnet, tritt ein. Wird später Ca zugeführt, so wird das Gleichgewicht zwischen Mg- und Ca-Ionen wiederhergestellt — die Narkose ist aufgehoben.

Zusammenfassung.

1. Die Bezeichnung „Magnesiumnarkose" ist sowohl vom physiologischen als auch vom physikochemischen Standpunkt aus unberechtigt.

2. Als Hauptangriffspunkt des Mg sind die Synapsen anzusehen. Das Mg wirkt nicht nur lähmend auf die Synapse des Nerv-Muskelpräparats, sondern auch auf automatische Organe wie Herz, Magen, Darm. Diese lähmende Wirkung des Mg wird immer durch Ca antagonistisch beeinflußt. Am Muskel ruft das Mg auch eine Lähmung hervor, aber hier kann sie nicht durch Ca aufgehoben werden.

3. In seiner lähmenden Wirkung auf die Synapse des Nerv-Muskelpräparats, auf Herz, Magen und Darm kann das Mg fast regelmäßig durch Co, Mn, Ni und durch das komplexe Kobaltsalz Hexamminkobaltichlorid, das Ca in seinen antagonistischen Eigenschaften gegenüber dem Mg ebenfalls fast regelmäßig durch Sr und Ba vertreten werden. Am ganzen Frosch kann das Mg durch $[Co(NH_3)_6]$, das Ca durch Sr vertreten werden.

4. Die physiologischen Verhältnisse lassen sich einigermaßen modellmäßig an fein zerschnittener Froschmuskulatur imitieren. Bei bestimmten Konzentrationen wirken Mg, Co, Ni, $[Co(NH_3)_6]$ quellend, Ca, Sr, Ba dagegen entquellend. Bei den Kombinationen zweier den beiden Gruppen angehörigen Ionen liegen die Gewichtswerte etwa in der Mitte zwischen den Werten für die einzelnen Kationen.

5. Nach Hansteen besteht bei Pflanzenwurzeln ein ausgesprochener Antagonismus zwischen Mg und Ca in dem Sinn, daß unter der Wirkung des Mg die Zellwände aufquellen und zerfallen, daß dagegen bei Ca-Zusatz die normale Festigkeit beibehalten wird. Es wird gezeigt, daß Hexamminkobalt auf die Wurzeln ähnlich wirkt wie Mg, während das Ca durch Sr, Ba, Co, Mn, Ni vertreten werden kann.

6. Eine Erklärung für alle diese Erscheinungen kann ebensowohl auf kolloidchemischer wie auf chemischer Basis gesucht werden.

Zur Analyse der Calciumwirkung.

Von
Rudolf Höber.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Kiel.)

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. März 1920.)

Wenn heute die Frage aufgeworfen wird, wie man sich die Störungen im physiologischen Verhalten erklären soll, welche durch Änderungen im Elektrolytgehalt der Zellumgebungen hervorgerufen werden, so geben mancherlei Analogien in den Erscheinungen bei der Quellung und Fällung der Kolloide ein Recht, die physiologischen Elektrolytwirkungen als Wirkungen auf die Zellkolloide auszulegen. Es sind bisher hauptsächlich drei Gruppen von Beobachtungen, welche die Grundlage für diese Auffassung bilden, nämlich erstens die Feststellung, daß der Einfluß der Anionen und Kationen der neutralen Alkalisalze auf Zellen und Gewebe sich nach den sog. Hofmeisterschen Reihen abstuft [Höber[1]), C. Schwarz[2]), Lillie[3]), Bethe[4]) und viele andere], zweitens, daß man, wie in der Kolloidchemie, so auch in der Physiologie von einer Wertigkeitsregel in den Ionenwirkungen sprechen kann [Loeb[5]), Lillie[6]), Höber[7])], und drittens, daß der isoelektrische Punkt der Zellkolloide für die Existenz und Funktion der Zellen eine besondere Bedeutung hat [Michaelis und Takahashi[8]), Höber und Spaeth[9]) Jodlbauer und Haffner[10])]. Die an zweiter Stelle angeführten Beobachtungen enthalten im speziellen eine Theorie für die Wirkung der zweiwertigen Kationen in den tierischen Körperflüssigkeiten, Calcium und Magnesium; die Zellkolloide, welche in einer reinen isotonischen Kochsalzlösung eine abnorme Auflockerung erfahren, erhalten durch

[1]) Höber, Dieses Arch. **106**, 599. 1905. — Biochem. Zeitschr. **14**, 209. 1908.
[2]) C. Schwarz, Dieses Arch. **117**, 161. 1907.
[3]) Lillie, Amer. Journ. of physiol. **17**, 89. 1906; **24**, 14 1909; **26**, 106 1910.
[4]) Bethe, Dieses Arch. **127**, 219. 1909.
[5]) Loeb, Amer. Journ. of physiol. **6**, 411. 1902.
[6]) Lillie, Ebenda **10**, 419. 1904; **17**, 89. 1906.
[7]) Höber, Dieses Arch. **166**, 531. 1917.
[8]) Michaelis und Takahashi, Biochem. Zeitschr. **29**, 439. 1910.
[9]) Höber und Spaeth, Dieses Arch. **159**, 433. 1914.
[10]) Jodlbauer und Haffner, Dieses Archiv **179**, 121. 1920.

die Fällungskraft dieser Ionen die nötige Festigkeit. Dafür lassen sich etwa folgende Beobachtungen anführen: Nach Lillie (l. c.) werden die Cilien gewisser Meerestiere von einer isotonischen Kochsalzlösung sichtlich verflüssigt und aufgelöst, und dieser Prozeß kann durch einen geringfügigen Zusatz von einem Salz mit zweiwertigem Kation aufgehalten werden; entsprechendes gilt nach Loeb[1]) für die Cytolyse befruchteter Seeigeleier in schwach alkalischer Kochsalzlösung und nach meinen Untersuchungen[2]) für die Hämolyse durch Zusatz von Narkotica oder durch ein gewisses Maß von Hypotonie; ferner wird die Entstehung des Biedermannschen Kalistroms des Muskels sowie die Lähmung des Muskels durch Kalisalze, welche beide nach meiner Auffassung als Ausdruck einer Auflockerung der Plasmahautkolloide zu deuten sind, durch zweiwertige Kationen gehemmt. In allen diesen Fällen wird die schützende Wirkung nicht bloß von den Erdalkalien Ca, Sr, Ba und dem ihnen nahestehenden Mg ausgeübt, sondern auch von Mn, Co, Ni und von den komplexen Co- und Cr-Salzen, soweit sie mehrwertig sind. Die Wertigkeitsregel erleidet in den physiologischen Beispielen nur insofern eine Beschränkung, als sie sich im allgemeinen nicht auf Ionen mit relativ kleiner Zersetzungsspannung, wie etwa Cu oder Pb, bezieht.

Nun lassen sich aber die angeführten Beobachtungen über die entscheidende Bedeutung der Mehrwertigkeit der Kationen bekanntlich nicht verallgemeinern. Zum Beispiel haben Hamburger und de Haan[3]) darauf aufmerksam gemacht, daß unter den zweiwertigen Kationen das Vermögen, die Phagocytose der Leukocyten zu steigern, einzig und allein dem Ca zukommt, daß das Ca hierin nicht einmal von dem nächstverwandten Sr vertreten werden kann. Wenn ferner einerseits Ca und Mg bei der Hemmung der Cilienverflüssigung, der Eicytolyse, der Hämolyse, der Kalilähmung des Muskels gleichsinnig wirken können, so ist andererseits bekannt, daß sie sich bei anderer Gelegenheit wie Antagonisten verhalten; z. B. wird der Schlag des Herzens und der einer Meduse durch Zusatz von Mg-Salz gehemmt und kann durch einen weiteren Zusatz von Ca-Salz wieder hervorgerufen werden, oder ein Tier, das sich in „Magnesiumnarkose" befindet, läßt sich durch eine intravenöse Injektion von $CaCl_2$ augenblicklich wieder erwecken. Danach muß man also sagen, daß es bei den physiologischen Wirkungen der zweiwertigen Kationen neben dem physiko-chemischen Charakter der Wertigkeit offenbar noch auf individuellere, d. h. wohl chemische Eigenschaften der einzelnen Ionen ankommt. Es fragt sich nur, bei welchen Objekten und unter welchen Bedingungen sich mehr die eine

[1]) Loeb, Biochem. Zeitschr. **5**, 351. 1907.
[2]) Höber, Dieses Arch. **166**, 531. 1917.
[3]) Hamburger und de Haan, Biochem. Zeitschr. **24**, 470. 1910.

oder mehr die andere Eigenschaft hervorgekehrt. Der Beantwortung dieser Frage sollen einige im folgenden mitgeteilte Beobachtungen dienen.

Versuche.

1. Versuche am Froschherzen: Die Versuche wurden teils am spontan schlagenden, nach Amsler[1]) aufgeschlitzten Herzen ausgeführt, teils am stillstehenden Herzen, das in Abständen von einer Minute elektrisch gereizt wurde. Die Wirkung der Salze ist in beiden Fällen die gleiche.

Bekanntlich erlahmt ein Herz bald, wenn es aus Ringerlösung in physiologische NaCl-Lösung übertragen wird, um seine Tätigkeit von neuem aufzunehmen, wenn zu der NaCl-Lösung etwas $CaCl_2$ hinzugefügt wird. Wie weit kann nun das Ca durch andere mehrwertige Kationen vertreten werden? Schon Ringer sowie Mines[2]) haben gezeigt, daß Sr und auch Ba einen Ersatz bieten können, ähnlich, wie dies Loeb[3]) auch für den Schlag einer Meduse festgestellt hat. Macht man nun aber den Versuch, im Sinn der Wertigkeitsregel mit anderen mehrwertigen Kationen das Herz neu zu beleben, so zeigt sich, daß außer den zwei genannten Erdalkalien kein anderes Ion dazu imstande ist; ich habe vergebliche Versuche mit den Chloriden von Mg, Co, Mn, Ni, Ce gemacht, ferner mit $[Co(NH_3)_6]Cl_3$*), demjenigen komplexen Co-Salz, das nach meinen Erfahrungen gerade so gut dazu befähigt ist, die lähmende Wirkung der Kalisalze auf den Muskel zu kompensieren, wie das Ca, und das auch vorzüglich geeignet ist, an Stelle von Ca die Hämolyse durch Narkotica oder durch Hypotonie, die fibrillären Muskelzuckungen in reiner NaCl-Lösung oder die Entwicklung des Kalistroms zu hemmen. Auch Li ist ungeeignet, das in NaCl erlahmte Herz wieder zum Schlagen zu bringen, obwohl es, trotz seiner Einwertigkeit, mit den Erdalkalien verwandt ist. Heute, nachdem Wiechmann[4]) in meinem Institut festgestellt hat, daß Co, Mn, Ni, Hex ähnlich „narkotisch" auf das Herz wirken wie Mg, und wie dieses nicht Synergisten, sondern Antagonisten der Erdalkalien Ca, Sr, Ba sind, läßt sich das eben mitgeteilte Ergebnis meiner schon vor mehr als 2 Jahren angestellten Versuche leichter in die vielfältigen Beobachtungen über Salzwirkungen eingliedern, als zur Zeit der Feststellung, daß die Wertigkeitsregel nicht bloß für Loebs Fundulusembryonen, für Seeigeleier und für die Cilien wirbelloser Meerestiere gilt, sondern auch für die Blutkörperchen von Warmblütern und für die sich betätigenden Muskeln vom Frosch.

*) Das Ion des Hexamminkobaltchlorids wird der Kürze halber weiterhin mit Hex bezeichnet.

[1]) Amsler, Zentralbl. f. Physiol. **31**, 467. 1917.

[2]) Mines, Journ. of physiol. **43**, 467. 1912.

[3]) Loeb, Journ. of Biolog. Chem. **1**, 427. 1906.

[4]) Siehe die vorhergehende Abhandlung.

Nun hat sich aber weiter ergeben, daß die Vertretbarkeit des Ca in der Spülflüssigkeit des Froschherzens viel umfangreicher ist, wenn man, so wie in meinen früheren Muskelversuchen, die lähmende Wirkung eines K-Überschusses in der Ringerlösung aufzuheben versucht. Dann zeigt sich nämlich, daß das durch K stillgestellte Herz durch Ca, Sr, Ba, Hex, Co, Mn und Ni für längere oder kürzere Zeit wieder zum Schlagen gebracht werden kann, während Mg und Ce auch jetzt als Gegengifte versagten. Die Abb. 1—3 geben einen Begriff vom Verlauf dieser Versuche.

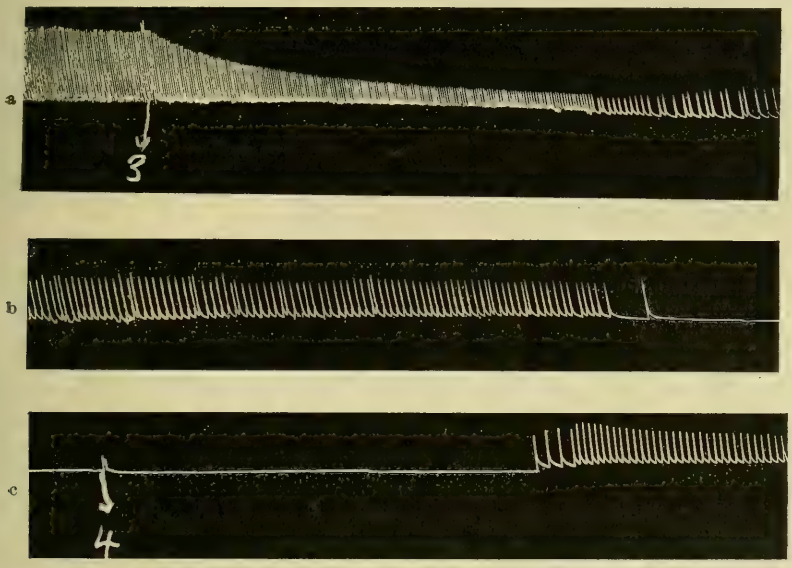

Abb. 1. Hexamminkobaltchlorid. In a zunächst Herzschlag in Ringerlösung (0,7 NaCl + 0,02 KCl + 0,02 $CaCl_2$ + 001 $NaHCO_3$). Bei 3 an Stelle von 0,02 KCl 0,075 KCl. — In b Eintritt der Kalilähmung. — In c bei 4 Zusatz von m/300 Hex. Darauf Erholung.

Es ist noch hervorzuheben, daß dieser Antagonismus der mehrwertigen Kationen gegen K nur aufgezeigt werden kann, wenn gleichzeitig in der das Herz umgebenden Lösung eine gewisse Mindestmenge Ca gegenwärtig ist. So wird beispielsweise 0,07% KCl durch m/300 Hex bei Anwesenheit von 0,01% $CaCl_2$ noch kompensiert, bei Anwesenheit von nur 0,005% nicht mehr.

Versuchen wir für diese Befunde eine Deutung zu geben, so liegt es am nächsten, anzunehmen, daß der Ca-Mangel das Herz in anderer Art oder an einer anderen Stelle schädigt, als der K-Überschuß, und da sich die K-Vergiftung in ziemlich ausgedehntem Maß durch mehrwertige Kationen beheben läßt, so darf man wohl weiter schließen, daß die K-Wirkung eine Kolloidzustandsänderung darstellt, während die Wirkung des Ca-Mangels eher als ein chemischer Vorgang aufzufassen wäre.

2. Versuche am Froschmagen: Es wurden nach dem Vorgehen von P. Schultz[1]) Ringe aus dem Magen herausgetrennt, die Ringe aufgeschnitten, die Schleimhaut abgezogen und die so entstandenen Muskelstreifen ähnlich wie ein Sartorius zur Aufzeichnung von Kontraktionen befestigt. Als Reize dienten Öffnungsinduktionsschläge; für die Erregung wurden die Muskelstreifen aus der sie umspühlenden Lösung herausgehoben.

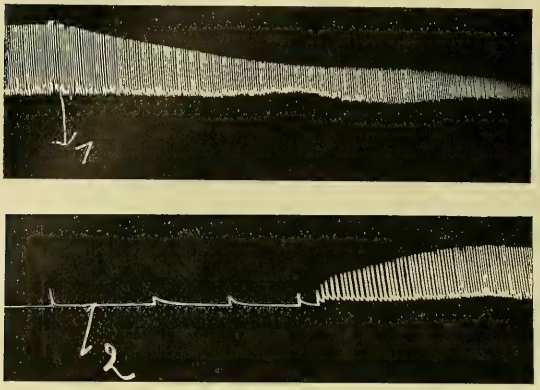

Abb. 2. Kobaltchlorür. Bei 1 Übertragung aus Ringerlösung in 0,7 NaCl + 0,01 $CaCl_2$ + 0,01 $NaHCO_3$ + 0,06 KCl. — Nach Eintritt der Lähmung bei 2 Zusatz von m/330 $CoCl_2$. Darauf Erholung.

Genau wie beim Froschherzen stellt sich auch beim Magen, wenn er in eine reine NaCl-Lösung eingehängt wird, alsbald eine Lähmung ein, und diese läßt sich hier wie dort durch Zusatz von etwas $CaCl_2$ beseitigen. Aber an Stelle von Ca kann auch Sr oder Ba verwendet werden, während Co, Mn, Ni, Hex unwirksam sind. Hierfür geben die Abb. 4 und 5 Beispiele.

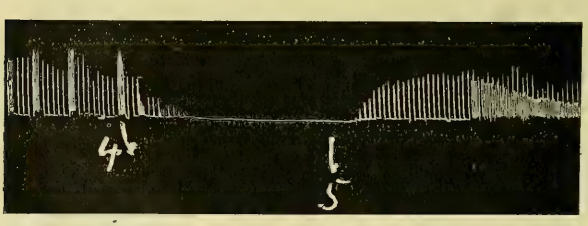

Abb. 3. Nickelchlorür. Zunächst in Ringerlösung Herzschläge durch elektrische Reizung, dazu von Zeit zu Zeit Perioden von raschen Spontanschlägen. Bei 4 in 0,7 NaCl + 0,03 $CaCl_2$ + 0,085 KCl. Darauf in kurzer Zeit Lähmung. — Bei 5 Zusatz von m/330 $NiCl_2$. Die elektrische Erregbarkeit kehrt alsbald zurück, etwas später auch der Spontanschlag.

Die Analogie mit dem Herzen kommt ferner auch darin zum Ausdruck, daß die Lähmung, welche durch einen bestimmten Zusatz von KCl zu Ringerlösung herbeigeführt wird, nicht blos durch die Erdalkalien, sondern auch durch Hex oder Mn aufgehoben werden kann (siehe Abb. 6). (Die Aufhebung durch Co ist mir nicht gelungen.)

3. Versuche am Nerv-Muskelpräparat vom Frosch: Drittens wurde am Gastrocnemius-Ischiadicus-Präparat der Einfluß der Salze auf die indirekte Erregbarkeit untersucht. Nach der bekannten

[1]) P. Schultz, Arch. f. Physiol. 1897, S. 1.

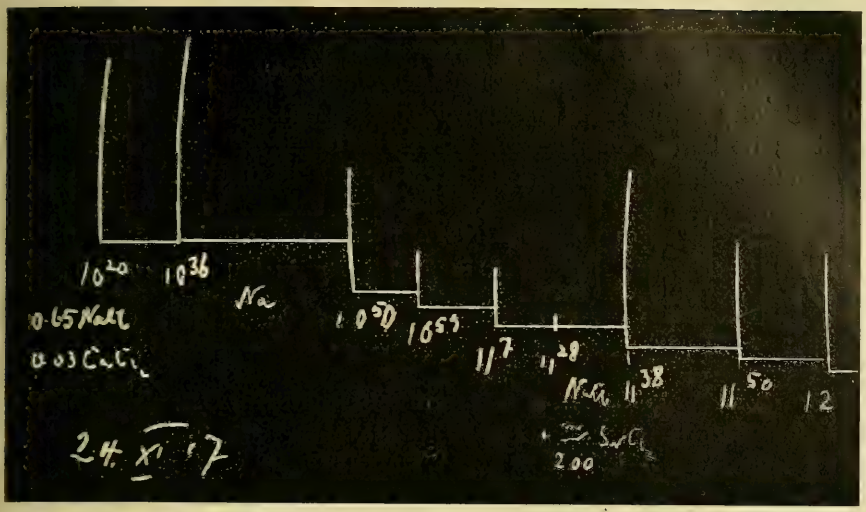

Abb. 4. Strontiumchlorid. 10^{20} Magenstreifen in 0,65 NaCl + 0,03 $CaCl_2$. — Nach 10^{36} in 0,65 NaCl. Darauf unter Tonussenkung bis 11^{28} fast völlige Aufhebung der Contractilität. — Dann Zusatz von m/200 $SrCl_2$. Rückkehr ausgiebiger Kontraktionen.

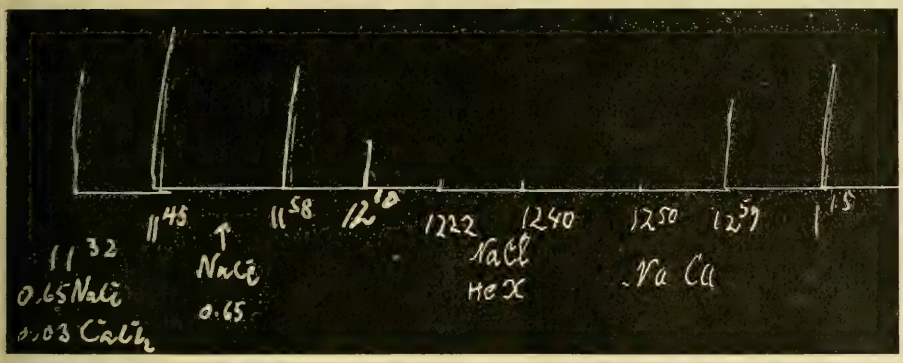

Abb. 5. Hexamminkobaltchlorid. 11^{32} Magenstreifen in 0,65 $NaCl_2$ + 0,03 $CaCl_2$. — Nach 11^{45} in 0,65 NaCl. Bis 12^{22} ist Lähmung eingetreten. Darauf Zusatz von m/200 Hex.; der Magen bleibt gelähmt. — Nach 12^{50} in 0,65 NaCl + 0,03 $CaCl_2$; danach Erholung.

Angabe von Locke[1]) büßen die Muskeln in physiologischer NaCl-Lösung ihre indirekte Erregbarkeit ein und gewinnen sie durch Zusatz von Ca-Salz zurück. Das Zustandekommen der Lähmung läßt sich nach Overton[2]) beschleunigen, wenn man zu der NaCl-Lösung eine kleine Menge KCl hinzufügt. Dementsprechend legte ich die von möglichst kleinen Fröschen stammenden Präparate bis zur Aufhebung der in-

[1]) Locke, Zentralbl. f. Physiol. **8**, 166. 1894.
[2]) Overton, Dieses Arch. **105**, 176. 1904.

direkten Erregbarkeit für tetanisierende Ströme in 0,65% NaCl + 0,02% KCl ein und versuchte dann durch Zusätze mehrwertiger Kationen die Erregbarkeit wiederherzustellen. Es zeigte sich, daß einzig und allein das Sr hier restituierend wirkt, wie schon Locke und Overton angaben; Ba ist hier unwirksam, ebenso Mg, Co, Mn, Ni und Hex. Das Verhalten wird etwa durch folgende 3 Protokolle illustriert:

Versuch vom 26 XI. 1917. Strontiumchlorid.

12h Rollenabstand Nerv distale Hälfte **780**, Muskel 330. Danach in 0,65% NaCl + 0,02% KCl. — 5h 30′ Nerv **370**, Muskel 280. — 27. XI. 9h Nerv **0**, Muskel 290. Danach Zusatz von m/200 $SrCl_2$. — 3h 5′ Nerv **50**, Muskel 210. — 6h 45′ Nerv **250**, Muskel 160.

Versuch vom 27. XII. 1917. Hexamminkobaltchlorid, Calciumchlorid.

10h Rollenabstand Nerv distale Hälfte **650**, Muskel 320. Danach in 0,65% NaCl + 0,02% KCl. — 28. XI. 9h Nerv **0**, Muskel 330. Danach Zusatz von m/200 $CaCl_2$. — 3h Nerv **430**, Muskel 260. Danach an Stelle von $CaCl_2$ m/200 Hex. — 9h Nerv **0**, Muskel 240. Danach wieder m/200 $CaCl_2$. — 29. XI. 8h Nerv **320**, Muskel 210.

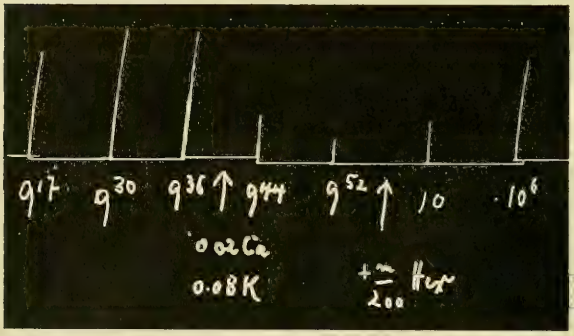

Abb. 6. Hexamminkobaltchlorid. Zunächst Kontraktionen des Magenstreifens in Ringerlösung. — Nach 9h36 in 0,65 NaCl + 0,02 $CaCl_2$ + 0.08 KCl; darauf Absinken der Hubhöhen. — Nach 9h52 Zusatz von m/200 Hex.; dadurch Kompensierung der K-Wirkung.

Versuch vom 29. XI. 1917. Manganchlorür, Calciumchlorid.

11h Rollenabstand Nerv distale Hälfte **650**, Muskel 300. Danach in 0,65% NaCl + 0,02% KCl. — 7h15′ Nerv **0**, Muskel 270. — 30. XI. 8h Nerv **0**, Muskel 270. Danach Zusatz von m/500 $MnCl_2$. — $+\frac{5}{4}$10h 15′ Nerv **0**, Muskel 270. — 1h 30′ Nerv **0**, Muskel 250. Danach an Stelle von $MnCl_2$ m/200 $CaCl_2$. — 5h Nerv **250**, Muskel 230. — 7h 10′ **450**, Muskel 210.

Ähnlich verliefen Versuche mit m/200 $MnCl_2$.

Locke verlegte bekanntlich den Ort der Lähmung in die motorischen Nervenendigungen, weil beim bloßen Einhängen des Nerven in die reine NaCl-Lösung es weit länger dauert, bis die Aufhebung der indirekten Erregbarkeit eintritt, als beim Einlegen des ganzen Präparates. Es sind also die motorischen Nervenendigungen, welche auf die Gegenwart von Ca bzw. Sr für ihre Funktion angewiesen sind.

Es könnte nun noch gegeben erscheinen, nach Analogie zu den Versuchen am Herzen und Magen auch die Nerv-Muskelpräparate einem K-Überschuß zu exponieren und zuzusehen, ob dessen lähmende Wir-

kung durch die verschiedenen mehrwertigen Kationen kompensiert werden kann. Die Versuche haben aber keinen Zweck, weil es ja bekannt ist, daß durch den K-Überschuß die Muskeln gelähmt werden, und daß dabei in der Tat Ca, Sr, Ba, Mg, Co, Mn, Ni, Zn, Hex und andere mehrwertige komplexe Co- und Cr-Ionen antagonistisch wirken können. Es wäre höchstens noch zu prüfen, ob auch die K-Lähmung des Nervenstammes durch Zusatz der mehrwertigen Kationen gehemmt oder aufgehoben werden kann. Dies ist in der Tat der Fall, wie sich durch Versuche zeigen läßt, in denen bloß der Nerv in die betreffenden Lösungen eintauchte, während der Muskel darüber aufgehängt war. Ich führe für die den Eintritt der K-Lähmung hemmende Wirkung der mehrwertigen Kationen 2 Beispiele an:

Versuch vom 19. XII. 1917. Manganchlorür.

	Nerv I		Nerv II	
	0,65% NaCl + 0,03% $CaCl_2$ + 0,1% KCl		0,65% NaCl + 0,03% $CaCl_2$ + 0,1% KCl + m/200 $MnCl_2$	
8^h 45′	700		680	
11^h 10′	510	Muskel 360	530	Muskel 380
3^h 40′	390		470	
8^h 40′	0		240	
7^h 50′ (20. XII.)	0	Muskel 340	40	Muskel 350

Versuch vom 13. XII. 1917. Hexamminkobaltchlorid.

	Nerv I	Nerv II
	0,65% NaCl + 0,03% $CaCl_2$ + 0,1% KCl	0,65% NaCl + 0,03% $CaCl_2$ + 0,1% KCl + m/200 Hex
8^h 45′	610	600
11^h 35′	500	550
3^h 30′	460	520
8^h 35′	0	460
8^h 10′ (14. XII.)	0	450
5^h	0	410

In dieser Weise ließ sich zeigen, daß die K-Wirkung auf den Nerven durch Ca, Sr, Ba, Co, Mn und Hex mehr oder weniger kompensiert werden kann.

Schlußfolgerungen.

Stellen wir jetzt diejenigen physiologischen Objekte einander gegenüber, bei deren Bestand oder Funktion das Ca einerseits bloß durch die Erdalkalien Sr und Ba, andererseits aber durch eine größere Zahl von mehrwertigen Kationen, wie Sr, Ba, Mg, Co, Mn, Ni, Hex u. a. vertreten werden kann, so bekommen wir in der einen Gruppe das Herz, den Magen

und den Muskel mit seinem Nerven, in der anderen die Blutkörperchen, Wimperzellen, Seeigeleier, die Fundulusembryonen und den Muskel für sich, nämlich abgesehen von seinem Nerven. D. h.: Die Lähmung von Herz und Magen und das Verschwinden der indirekten Erregbarkeit des Muskels, welche infolge von Ca-Mangel zustande kommen, können nur durch Zusatz von Sr oder Ba verhindert werden; dagegen die Neigung zur Cytolyse bei Blutkörperchen, Seeigeleiern und Wimperzellen, das Einsetzen fibrillärer Zuckungen beim Muskel (auch nach Curaresierung) bei Übertragung in reine NaCl-Lösung, ferner die Lähmung des (curaresierten) Muskels durch einen K-Überschuß und die Ausbildung des Kalistromes können auch durch eine große Zahl anderer Kationen bekämpft werden, wofern sie nur auch, wie Sr und Ba, mehrwertig sind. Nun ist, wie wir sahen, die Schädigung durch Ca-Mangel beim Nervmuskelpräparat offenbar in die Synapse, den Übergang vom Nerven zum Muskel, zu verlegen; dort könnte sich also vielleicht eine Substanz befinden, welche nur in Verbindung mit Ca oder den ihm chemisch nahe verwandten Sr oder Ba eine feste Verkittung zwischen den zwei Geweben herstellt, während, wenn Co, Mn, Hex oder dergleichen an Stelle von Ca geboten wird, die Kittsubstanz nicht den nötigen Grad von Konsistenz erhält. (Die vorher schon zitierte Untersuchung von Wiechmann enthält Modellversuche, welche diese Vorstellung stützen können.) In analoger Weise wären die Verhältnisse auch beim Herzen und Magen zu deuten; denn auch sie sind Organe, welche sich aus mehreren Bestandteilen zusammensetzen, Muskeln, Nerven, Reizleitungssystem. Der Ca-Mangel muß außerdem aber auch noch andere Schädigungen setzen, welche weniger von chemischer als von kolloidchemischer Natur sind, welche — mehr oder weniger — alle Protoplasten betreffen und welche den Schädigungen durch K-Überschuß ganz ähnlich sind. Diese Schädigungen können nicht bloß durch die Erdalkalien, sondern durch zahlreiche mehrwertige Kationen bekämpft werden; hier ist also weniger die chemische Natur als der physikochemische Charakter des kompensierenden Ions entscheidend. Diese Schädigungen sind wohl wegen der Analogie mit den kolloidalen Zustandsänderungen, welche der Wertigkeitsregel zugrunde liegen, als Quellungen der negativ geladenen Zellkolloide aufzufassen, welche durch die stark entquellende Wirkung der mehrwertigen positiv geladenen Kationen rückgängig gemacht werden können. Ich glaube, daß man sich etwa in dieser Art die komplizierten Verhältnisse in den beschriebenen Salzwirkungen zurechtlegen kann; man wird also in ähnlicher Weise zu einer Unterscheidung zwischen mehr chemischer und mehr physiko-chemischer Reaktion der Ionen geführt, wie bei den durch Wiechmann beschriebenen Versuchen zur Analyse der „Magnesiumnarkose".

Zusammenfassung.

1. Während bei der Entwicklung von Fundulusembryonen, bei der Hemmung der Cytolyse von Seeigeleiern oder Flimmerzellen in reiner Kochsalzlösung, bei der Hemmung der Hämolyse durch Narkotica oder Hypotonie, bei der Unterdrückung der fibrillären Zuckungen von Muskeln in reiner Kochsalzlösung, bei der Kompensierung der Muskellähmung durch Kalisalz oder bei der Hemmung der Ausbildung der Kalistöme das Ca in der umspühlenden Lösung durch zahlreiche andere mehrwertige Kationen, wie Sr, Ba, Mg, Co, Mn, Ni, komplexe Co- und Cr-Ionen mehr oder weniger vertreten werden kann, sind bei der Erhaltung der Contractilität von Herz und Magen des Frosches und bei der Erhaltung der indirekten Muskelerregbarkeit allein Sr und Ba geeignet, das Ca zu ersetzen.

2. Hebt man die Contractilität von Herz und Magen aber nicht durch Ca-Mangel auf, sondern durch K-Überschuß, so kann der K-Überschuß auch hier, wie im entsprechenden Fall beim Muskel, durch eine größere Zahl mehrwertiger Kationen kompensiert werden.

3. Dies wird so gedeutet, daß der Ca-Mangel — ebenso wie der K-Überschuß — erstens eine allgemeine Auflockerung der Zellkolloide erzeugt, welche durch sehr verschiedene mehrwertige Kationen im Sinn der Wertigkeitsregel der Kolloidchemie rückgängig gemacht werden kann, und zweitens eine Lockerung an bestimmter Stelle, nämlich da, wo zwei Gewebsbestandteile, wie Nerv und Muskel oder etwa Reizleitungssystem und Muskel, zusammenstoßen; an dieser Stelle wird der Zusammenhalt allein durch eine Erdalkaliverbindung gewährleistet.

(Aus dem Institut für animalische Physiologie, Theodor Sternhaus in Frankfurt a. Main.)

Zur Physiologie der Aufnahme und Ausscheidung saurer und basischer Farbsalze durch die Nieren.

Von

Karl Rohde (Hamburg, anatomisches Institut der Universität).

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. März 1920.)

Inhalt.

I. Einleitung und Problemstellung (S. 114).
II. Methodik (S. 117)).
III. Versuche (S. 119.
A. Versuche an normalen Fröschen (S. 119).
1. Saure Farbstoffe (S. 119).
2. Basische Farbstoffe (S. 122).
B. Versuche an Fröschen, deren Gewebsreaktion sauer war (S. 123).
1. Saure Farbstoffe (S. 124).
2. Basische Farbstoffe (S. 125).
C. Versuche an Fröschen, deren Gewebsreaktion alkalisch war (S. 127).
1. Saure Farbstoffe (S. 127).
2. Basische Farbstoffe (S. 128).
D. Doppelfärbungen (S. 129).
IV. Zusammenfassung und Schlußfolgerungen (S. 130).

I. Einleitung.

In einer früheren Arbeit[1]) habe ich über Versuche berichtet, welche die Ansicht Bethes[2]) bestätigen, daß für die Aufnahme von Farbstoffen seitens lebender Zellen die Reaktion im Inneren des Protoplasmas (daneben auch die des äußeren Mediums) eine ausschlaggebende Rolle spielt. Alle untersuchten Pflanzenzellen, welche saure Farbstoffe sichtbar speicherten, hatten saure Reaktion, während die Zellen, die sich nur mit basischen Farbstoffen anfärbten, neutral oder schwach alkalisch waren. Beispiele für ein gleichartiges Verhalten bei tierischen Zellen sind in der erwähnten Arbeit von Bethe aufgeführt. Ich konnte weiter zeigen, daß sich die Zellen mancher Pflanzen ebenso wie von einigen untersuchten Infusorienarten in ihrer Reaktion umstimmen las-

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. **168**, 411. 1917.
[2]) Wiener med. Wochenschr. 1916, Nr. 14.

sen. Damit änderten sie auch ihr Verhalten gegen Farbstoffe, und Zellen, die vorher bei neutraler Reaktion keine sauren Farbstoffe sichtbar aufnahmen, färbten sich nach ihrer Acidifizierung mit solchen an.

Als geeignetes Objekt, um auch bei höheren Tieren den Einfluß der Innenreaktion und der Außenreaktion der Zellen auf die Aufnahme und Abgabe von Farbstoffen zu prüfen, erschien der Prozeß der Resorption von seiten des Darmes und der Exkretion von seiten der Niere. Aus Untersuchungen von Höber[1]) und früheren Autoren geht hervor, daß nicht nur basische (lipoidlösliche), sondern auch saure (meist lipoidunlösliche) Farbstoffe vom Darm resorbiert werden können, letztere aber langsamer als erstere und, wie er annimmt, nicht durch die Zellen hindurch, sondern durch die Interzellularsubstanz. Andererseits ist schon lange durch Heidenhain u. a. bekannt, daß die Niere saure Farbstoffe abscheiden kann und daß dabei, wie besonders Gurwitsch und Höber festgestellt haben, eine Anfärbung bestimmter Nierenzellen in Granulaform zur Beobachtung kommt[2]).

Wenn nun die Reaktion sowohl in den Zellen selbst wie auch die in ihrer Umgebung eine Rolle bei der Farbstoffaufnahme und -abgabe spielt, so muß sowohl die Resorption wie die Exkretion von basischen und sauren Farbstoffen durch Alkalisierung der Versuchstiere auf der einen Seite und durch Acidifizierung auf der anderen Seite in entgegengesetztem Sinne beeinflußt werden können. Da Säuren und Alkalien resorbiert und wieder durch den Harn ausgeschieden werden, so ist auf jedenfall eine Umstimmung auf der Darm-Innenseite und der Nierenepithelaußenseite auch dann möglich, wenn, wie bei höheren Tieren, durch Regulationsmechanismen die Reaktion des Blutes auf annähernd der gleichen Höhe gehalten wird. Bei dem gewählten Versuchstier, dem Frosch, ist aber auch eine recht wesentliche Umstimmung der Blutreaktion möglich, so daß bei diesem die Versuche noch größere Aussicht auf Erfolg haben mußten. In der Tat wurden unsere Erwartungen in allen wesentlichen Punkten bestätigt (wenn auch die Resultate in einem Punkte, nämlich in bezug auf die Färbung der Nierenzellen, anders ausfielen, als wir zuerst angenommen hatten): Säuerung beschleunigte die Resorption und Exkretion saurer Farbstoffe sehr erheblich, Alkalisierung verzögerte sie außerordentlich; umgekehrt verhielt es sich bei basischen Farbstoffen.

Auf die Versuche Höbers, die Aufnahme saurer Farbstoffe durch Nierenzellen mit der Lipoidtheorie, der sie im Grunde widersprechen, in Einklang zu bringen, soll hier nicht näher eingegangen werden, da sie allgemein bekannt sind[3]). (Daß er physikalisch-chemische Vorgänge

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. **86**, 199. 1901 und Biochem. Zeitschr. **20**, 56. 1909.
[2]) Literatur bei Höber, Physikal. Chemie d. Zelle u. der Gewebe. 4. Aufl.
[3]) Höber, Physikal. Chem. der Zelle u. der Gewebe 1914, S. 644 f.

in den Nierenzellen dabei eine Rolle spielen läßt, geht aus verschiedenen Stellen hervor.) Einige neuere Anschauungen über die vitale Färbung müssen aber hier noch zur Sprache gebracht werden.

v. Möllendorff[1]) hat speziell an Nierengewebe die Anfärbung der Zellgranula mit zahlreichen sauren und basischen Farbstoffen untersucht und kommt hierbei zu dem Schluß, daß die Färbung mit basischen Farbstoffen als eine Reaktion derselben mit der kolloidalen Säure des Granulums aufzufassen sei, wobei es noch unentschieden bleiben müsse, ob es sich um eine Kolloidfällung oder eine regelrechte Salzbildung handelte. Die Anfärbung mit sauren Farbstoffen [siehe auch Herzfeld[2]]) beruht nach v. Möllendorff auf der Affinität der Zellengranulagrundsubstanz zu den Farbstoffen, die so weit gehen kann, daß es, bei Doppelfärbungen, z. B. zu Fällungen zwischen dem basischen und dem sauren Farbstoff kommt, wobei der saure Farbstoff an die Stelle der ursprünglichen Zellgrundsubstanz tritt.

Den Zellipoiden schreibt v. Möllendorff noch eine gewisse, aber nicht entscheidende Rolle beim Färbungsvorgang zu. Schließlich bestreitet er vollkommen jede aktive Tätigkeit der Zelle.

Auf Grund meiner früheren Untersuchungen an zahlreichen pflanzlichen Objekten kam ich zu dem Schluß, daß die vitale Färbung im wesentlichen abhängig ist von elektrischen Ladungsverhältnissen im Zellinnern, so wie es Bethe schon früher angedeutet hatte, wobei es natürlich notwendig ist, noch ausdrücklich zu bemerken, daß es der Zukunft überlassen bleibt, aufzuklären, inwieweit auch andere chemisch-physikalische Vorgänge im Sinne der Kolloidfärbung Möllendorffs, der Wasser- oder Lipoidlöslichkeit der Farbstoffe, einen Einfluß auf ihre Aufnahme und Speicherung in der lebenden Zelle ausüben. Daß neben chemischen auch rein physikalische Gesetze die Farbspeicherung beeinflussen können, möge hier noch einmal erwähnt werden[3]).

Großes Interesse müssen auch die Versuche von Nirenstein[4]) erweeken, die er scheinbar ohne Kenntnis der Anschauungen von Bethe und meiner eigenen Versuche angestellt hat. Nirenstein stellt fest, daß alle basischen Farbstoffe, die sich mit einem Gemisch von Diamylaminölsäure gut ausschütteln lassen, ebenfalls gute Vitalfärber sind; und daß das gleiche für diejenigen sauren und auch hochkolloidalen Farbstoffe gilt, die sich mit einem Diamylamin-Ölgemisch ausschütteln lassen. Nirenstein, der seine Versuche nur an Paramäcien ausführte, nimmt auf Grund dieser Resultate an, daß einige Zellgranula eine ölige Beschaffenheit haben, das wären diejenigen, die sich mit sauren Farbstoffen färben, und andere nebenbei auch der Ölsäure ähnliche Bestandteile haben, das wären dann diejenigen Granula, die sich vorwiegend mit basischen Farbstoffen anreichern. Diese Versuche stehen denen von v. Möllendorff sehr nahe und würden die Anfärbung zweier nebeneinanderliegender Granula mit einem sauren und basischem Farbstoff er-

[1]) W. v. Möllendorff, Die Dispersität der Farbstoffe. Ihre Beziehungen zu Ausscheidung und Speicherung in der Niere. Anatom. Hefte **53**. 1915. — Derselbe, Die Speicherung saurer Farben im Tierkörper. Ein physikalischer Vorgang. Kolloid-Zeitschr. **16**, Heft 3. 1916. — Derselbe, Zur Morphologie der vitalen Granulafärbung. Arch. f. mikr. Anat. **90**, 463—502. 1918. Ebendort, Die Bedeutung von sauren Kolloiden und Lipoiden für die vitale Farbstoffbindung in Zellen. **90**, 503.

[2]) E. Herzfeld, Über die Natur der am lebenden Tier erhaltenen granulären Färbungen bei Verwendung basischer und saurer Farbstoffe. Anat. Hefte **54**, Heft 3.

[3]) K. Rohde, Arch. f. d. ges. Physiol. **168**, 432. 1917.

[4]) E. Nirenstein, Das Wesen der Vitalfärbung. Gemeins. Sitzung der med. Abteil. Wien 1919, S. 8—18.

klären können. Den Prinzipien meiner eigenen Versuchsreihen laufen sie allerdings gerade entgegen, indem dort die sauren Zellelemente gerade saure Farbstoffe am besten aufnehmen.

II. Methodik.

Als Versuchsmaterial wurden ausschließlich Frösche, und zwar Eskulenten verwandt. Warmblüter konnten schon wegen der Schwierigkeit ihrer Beschaffung in der Kriegszeit nicht in genügender Anzahl zur Stelle sein. Außerdem bietet der Frosch für diese teils noch tastenden Versuche den Warmblütern gegenüber den Vorteil, daß er im allgemeinen weniger empfindlich gegen die Giftwirkung der einverleibten Farbstoffe, Säuren und Alkalien ist.

Folgende Farbstoffe wurden bei den Untersuchungen angewandt:

1. *Saure Farbstoffe*:

Eriocyanin (447)[1])		Cyanol (415)	
Lichtgrün (411)		Guineagrün B (409)	
Bordeaux R extra (70)	sehr hochkolloidal	Trypanrot	hochkolloidal
Alizarinblau (528)		Ponceau 4 R (116)	

2. *Basische Farbstoffe*:

Methylenblau (588)		Neutralrot (599)	
Toluidinblau (592)		Methylengrün (455)	
Krystallviolett (428)		Fuchsin (424)	
Capriblau (556)		Thionin	
Safranin (611)			
Baslerblau R und BB (606)			
Viktoriablau B (461) und 4 R (464)	sehr hochkolloidal		
Nachtblau (463)			

Die Messungen der Säurewerte des Blutes und des Harnes geschah mittels der $^{n}/_{10}$-KCl-Calomel-Elektrode und der von Bethe verbesserten Sörensenschen[2]) Wasserstoffelektrode. Das zu untersuchende Blut wurde mit einer feinen Pravazschen Spritze aus der großen Bauchvene der Frösche entnommen. Es genügte für diesen Zweck $^{1}/_{3}$ ccm. Um ein allzu schnelles Gerinnen des Blutes zu verhüten, wurden die benutzten Glasinstrumente mit einer dünnen Fettschicht ausgekleidet und vor dem jeweiligen Gebrauch in einer Eislösung möglichst weit abgekühlt[3]).

Der Harn der Frösche, die während des Versuches auf einem Ewaldschen Froschkreuz in Rückenlage fixiert und, um Verdunstung durch die Haut zu verhüten und Resorption zu ermöglichen, mit dem Rücken in Wasser lagen und mit feuchtem Fliespapier bedeckt waren, wurde in einem, in eine kleine Kugel auslaufendem gläsernen[4]) Dauerkatheter aufgefangen.

[1]) Die eingeklammerten Zahlen beziehen sich auf die tabellarische Übersicht organischer Farbstoffe von Schultz und Julius. 4. Aufl. Berlin 1902.

[2]) P. L. Sörensen, Ergebnisse d. Physiol. **12**, 393. 1912. — A. Bethe u. Theod. Toropoff, Zeitschr. f. physik. Chemie **89**, 605. 1915.

[3]) Kontrollmessungen des Blutes in zimmerwarmen Glasgefäßen mit solchen in unterkühlten Glasgefäßen, ergaben keine nennenswerten Unterschiede der Spannungsdifferenz.

[4]) Alle Glasinstrumente müssen vor dem ersten Gebrauch sorgfältig, zur Neutralisierung etwa abgegebener OH-Ionen ausgekocht werden.

Die abgebogene Spitze des Zuleitungsrohres (s. Abb. 1) wurde durch die Kloake in die Harnblase der Frösche eingeführt und während des Versuches in einem Stativ fixiert. Aus dem aus der Kugel aufsteigendem Steigrohr konnte zu beliebiger Zeit Urin mit einer Pipette entnommen und untersucht werden.

Die Versuchstiere wurden durch den „Goltzschen Großhirnstich" unempfindlich gemacht. Um durch die Kloake eine absteigende Färbung des Urins zu verhüten, wurden die Frösche soweit sie den Farbstoff per os erhielten, vor Beginn des Versuches laparotomiert und der Mastdarm beim Übergang in die Kloake unterbunden.

Die Farbstoffe wurden den Fröschen auf verschiedene Weise zugeführt. Entweder wurde je ein Kubikzentimeter einer 5 proz. Lösung (bzw. Aufschwemmung) in Ringer gelöst in den Rückenlymphsack eingespritzt, oder auch $^1/_2$ ccm der gleich prozentigen Lösung intravenös gegeben. Es ergab sich hierbei, daß die Resorption vom Rückenlymphsack aus meistens zu lansgam erfolgte, um schon nach kürzerer Zeit in der Ausscheidung sichtbar zu werden. Deshalb wurde die Einspritzung in den Rückenlymphsack zugunsten der zweiten, der intravenösen Darreichung, verlassen. Ein Mißstand dieser lag darin, daß bei intravenöser Verabfolgung sehr hochkolloidaler, sowohl saurer wie basischer, Farbstoffe die Giftwirkung sehr bedeutend war, so daß die so vorbereiteten Tiere meistens nicht länger als eine Stunde am Leben blieben. Diese, sehr unangenehme Erscheinung konnte man mit gutem Erfolg umgehen, indem eine etwas größere Farbstoffmenge mittels einer Schlundsonde in den Magen einverleibt wurde. Die Frösche wurden zu diesem Zweck, nachdem ihnen ebenfalls wieder der Großhirnstich beigebracht war, mit einer Maulklemme hängend am Stativ befestigt und alsdann vorsichtig ein fein ausgezogenes Glasrohr bis in den Magen eingeführt. Kam es beim Einführen der Sonde zu einer allzu brüsken Berührung der Schleimhäute, so wurde ein ziemlich lange anhaltender Brechreflex ausgelöst, der verschiedentlich zum vollkommenen prolapsartigen Auspressen des umgekrempelten Oesophagus und Magens führte. Tiere bei denen dieser Reflex einmal ausgelöst worden war, waren für derartige Versuche nicht mehr zu benutzen.

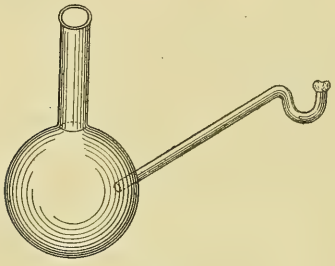

Abb. 1.

Die Resorption von Magen-Darmkanal aus verzögerte natürlich die Ausscheidung ebenfalls beträchtlich. Sie war aber noch immer so schnell, daß sie zur Zeit der Anfangswirkung der Alkali- bzw. Säureausscheidung im Harn in Erscheinung trat.

Zur Umstimmung der Reaktion der Tiere nach der sauren Seite wurde nach verschiedenen anderen Versuchen Borsäure[1]) gewählt, von der dem, mit geöffneten Maul an der Maulklemme aufgehängten Tier etwa eine Messerspitze voll in den Rachen geschüttet wurde. Dieselbe wurde nach Zufügung von wenigen Tropfen Wasser ohne nennenswerte Schwierigkeit heruntergeschluckt. Zur Alkalisierung benutzte ich Natriumcarbonat, wovon ebenfalls eine Messerspitze voll per os auf dieselbe Weise wie oben gereicht wurde.

Verschiedene Versuche ergaben, daß eine genauere Dosierung der Borsäure und des Soda unnötig war.

Die verschiedenen Farbstoffe wurden nach der Darreichung der Säure resp. des Alkali, wie oben bereits beschrieben, gesondert mittels der Magensonde dar-

[1]) Die H-Ionenkonzentration einer konzentrierten Borsäurelösung beträgt $CH = 10^{-3,4}$.

gereicht. In anfänglichen Versuchen wurde teilweise der Farbstoff vor der Säure und dem Alkali verabfolgt. Die umgekehrte Reihenfolge erwies sich als zweckmäßiger aus zwei Gründen: Erstens waren die Tiere, bei vorhergegangener Einverleibung der Säure und des Alkali, bereits in ihrer Körperreaktion für die Resorption der betreffenden Farbstoffe vorbereitet, und zweitens wurden die trockenen Pulver der Borsäure und der Soda nicht mehr so leicht geschluckt, wenn eine Anfüllung des Magens mit Farblösung vorhergegangen war.

Die Menge des per os zugefügten Farbstoffes betrug stets 1 ccm einer 5proz. Lösung, da infolge der unvollkommenen Resorption vom Magen- und Darmkanal aus — im Gegensatz zu der intravenösen Darreichung — mit einem erheblichen Verlust an Farbstoff gerechnet werden mußte.

Sehr überraschend war die große Toleranz, die die meisten Frösche gegen diese sehr unphysiologische Behandlungsweise an den Tag legten.

Der in dem Dauerkatheter aufgefangene Urin wurde zu verschiedenen Versuchsstunden entnommen und untersucht. Es wurde einmal seine jeweilige Reaktion gemessen und zweitens mit dem Krüßschen Kolorimeter die jeweilige Farbstoffkonzentration in Gramm bestimmt. Vor dem Weiterlaufen des Versuches wurden die Katheter vollkommen entleert. Um schon gelegentlich zwischen zwei Messungen eine grobe Farborientierung zu ermöglichen, wurden nach den Angaben Möllendorffs Farbtupfer auf Fließpapier gemacht, die an der Hand einer Standartskala häufig einen Überblick gestatteten, wie der Fortgang des Versuches sich gestaltete, ob eine Zu- oder Abnahme der Farbstoffausscheidung eintrat.

Zu den verschiedensten Zeiten wurden die Versuche unterbrochen, die Frösche getötet und die Nieren mikroskopisch untersucht.

III. Versuche.

A. An normalen Fröschen:

1. *Saure Farbstoffe.*

Reicht man normalen Fröschen, deren C_H des Blutes zwischen $10^{-6,323}$ und $10^{-7,125}$ schwankt [1]), sauren Farbstoff per os oder intravenös dar, so sehen wir, bei der Einverleibung von Eryocyanin, Cyanol, Lichtgrün, Guineagrün B und Bordeaux R extra nach etwa 1—2 Stunden die erste sichtbare Färbung an den Nickhäuten der Frösche auftreten. Gleichzeitig mit dieser sich allmählich verstärkenden Nickhautfärbung tritt eine Ausscheidung der Farbstoffe im Harne auf. Der Harn bleibt aber — im Gegensatz zu weiter unten aufzuführenden Versuchen — während des ganzen, oft tagelang währenden Versuches verhältnismäßig hell gefärbt. Nur in den ersten ein bis zwei Stunden ist noch ein Anstieg der Farbkonzentration bis zu einer nicht sehr erheblichen Größe zu konstatieren. Ist dieses Maximum erreicht, so hält es sich im weiteren Verlauf ohne wesentliche Schwankungen auf der gleichen Höhe.

[1]) Alle an normalen Fröschen gefundenen Werte lagen innerhalb dieser Grenzen. Der höchste war $CH = 10^{-6,323}$, der niedrigste $CH = 10^{-7125}$. Die Schwankungen hängen vielleicht mit der Tageszeit zusammen, indem abends höhere Werte gefunden wurden, als morgens und vormittags.

Die kolorimetrischen Messungen bestätigten diesen makroskopischen Befund.

Die nachfolgenden Tabellen I und II sind zwei Versuchsprotokollen entnommen und dienen nur als Beispiel für viele gleichartig verlaufende Versuche. Die gestrichelte Kurve in Abb. 2 (S. 120) gibt schematisch den Verlauf der Ausscheidung.

Tabelle I.

Normalfrosch 24.
1 ccm 5% Eryocyanin per os.

Nach Stunden	PH des Urins	Farbstoffmenge in Milliontelgramm
1	6,347	376
$2^1/_2$	6,592	1411
$3^1/_2$	6,490	1423
5	6,485	1565
8	6,641	1301
12	6,787	209 (?)
16	6,356	1457
30	6,413	1243
47	6,859	1004
56	6,345	178
$61^1/_2$	6,437	131
	Summe:	0,0103 g

Tabelle II.

Normalfrosch 27.
1 ccm 5% Guineagrün B per os.

Nach Stunden	PH des Urins	Farbstoffmenge in Milliontelgramm
1	6,579	42
3	6,553	1326
5	6,528	1420
7	6,634	1300
15	6,377	1890
17	6,398	1840
21	6,405	1730
30	6,427	1752
35	6,326	1910
48	6,375	1485
53	6,362	1507
$57^1/_4$	6,971	810
	Summe:	0,017 g

Es handelt sich also um eine sehr langsame Eliminierung der Farbstoffe bei unvollkommener Resorption. Häufig konnten die Versuche nicht bis zur vollständigen Entfärbung der Nickhäute und des Harnes durchgeführt werden, da die Tiere vorher zugrunde gingen. — Bei dieser Gelegenheit mag auf die sich auch späterhin immer wieder zeigende Parallele aufmerksam gemacht werden, die zwischen der Tinktion der Nickhäute und der Ausscheidung der Farbstoffe durch die Niere besteht. Sobald die Nickhäute in vita und in situ bei auffallendem hellen Licht und bei Lupenvergrößerung nachweisbar nicht mehr gefärbt erschienen, wurde auch kein Farbstoff mehr durch die Nieren ausgeschieden. Vollkommen restlos wurden selbst niedrig

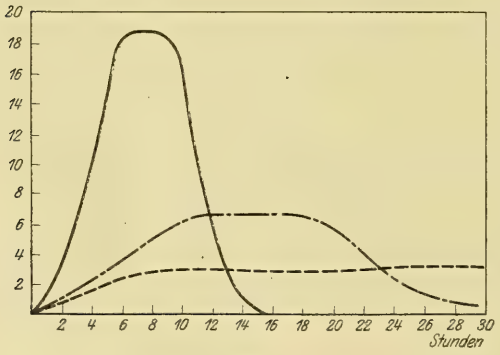

Abb. 2.

kolloidale, basische Farbstoffe nie ausgeschieden. Stets fanden sich auch dann noch, wenn kolorimetrisch schon seit langem kein Farbstoff im Harn nachzuweisen war, mehr oder weniger intensive Farbstoffdepots im Körper (Endothelien der Gallenausführungsgänge, Flimmerzellen der Darmepithelien und die Zellen der Dura mater des Hirns und Rückenmarkes). Hier und da wurden Farbstoffrückstände auch noch nach langer Zeit im Fettkörper der Ovarien bei weiblichen Fröschen beobachtet.

Wurden die Nieren der Versuchstiere im Beginn des Versuches nach etwa 1—3 Stunden untersucht (dünne Rasiermesserschnitte in Ringer-scher Lösung), so ergab sich kein wesentlich bemerkenswerter Unterschied mit den Bildern, die gefunden wurden, wenn der Versuch nach 6—8 oder 15—36 Stunden unterbrochen wurde. Die Nieren waren ziemlich konstant in zwei scharf getrennte Regionen zu zerlegen, die Randpartien mit den Glomerulis, die niemals die geringste Spur einer Färbung aufwiesen, und die Markschicht, in der sich die Harnkanälchen befinden, und wo auch eine deutliche Färbung nachzuweisen war. Eine diffuse Färbung der ganzen Markschicht wurde nie beobachtet. Stets zeigte sich sowohl in den Endothelien der Capillaren, wie in den darauffolgenden Zellschichten und schließlich in den Endothelien der Harnkanälchen eine weitverbreitete Färbung sehr kleiner Granula. Nur nach sehr langer Darreichungszeit war in den Endothelien der gewundenen Harnkanälchen — nicht in denen der Gefäßcapillaren — eine diffuse Färbung angedeutet.

Bei Darreichung der hochkolloidalen Farbstoffe, Trypanrot und Ponceau 4 R, war frühestens nach 12—18 Stunden die erste Farbstoffausscheidung zu beobachten. Sie war sehr geringfügig. Auch ließen sich aus diesen Versuchen keine genauen Schlüsse ziehen, da die meisten Versuchstiere an Atemlähmung starben, bevor die Farbstoffausscheidung ihren Anfang genommen hatte. Bemerkenswert ist aber immerhin das Nierenbild, das ich in 3 Fällen nach 18 Stunden und in 1 Fall nach $21^1/_2$ Stunden Darreichungszeit beobachten konnte. Es zeigte sich im Gegensatz zu niedrig kolloidalen Farbstoffen, eine großgranuläre Färbung, und zwar auch vorwiegend in den Endothelien der Harnkanälchen.

Mit dem sehr hochkolloidalen und außerdem in Wasser sehr schwer löslichen, sauren Alizarinblau wurde gar keine Resorption vom Darme aus beobachtet. Bei Einverleibung in das Blut zeigte sich keine Aufnahme in die Nierencapillaren und infolgedessen auch keine Färbung irgendwelcher Art in den Endothelien der Harnkanälchen. Die Tiere verendeten stets schon 1 bis 2 Stunden nach Beginn des Versuches.

2. *Basische Farbstoffe.*

Die Färbung mit basischen Farbstoffen[1]) gab ein ganz anderes Bild. Schon wenige Minuten, nachdem die im Wasser leicht löslichen Farbstoffe Methylenblau, Neutralrot, Toluidinblau, Methylgrün, Krystallviolett, Fuchsin, Capriblau, Thionin und Safranin per os verabreicht waren, trat eine Färbung der Nickhäute und fast gleichzeitig Ausscheidung durch den Harn auf. Schon makroskopisch zeigten sich erhebliche Unterschiede in der Intensität der Färbung der ganzen Tiere, wie auch in der Quantität des im Harn ausgeschiedenen Farbstoffes. Die Mengen basischer Farbstoffe, die in der Zeiteinheit ausgeschieden wurden, betrugen schon im Beginn des Versuches oft das 10—20fache der Menge von saurem Farbstoff. Außerdem stellte sich ein prinzipieller Unterschied heraus, daß nämlich die Ausscheidung basischen Farbstoffes von Beginn bis zur Höhe des Versuches zunahm, um dann in verhältnismäßig kurzer Zeit wieder auf ein Minimum abzufallen bis zur gänzlichen Nichtwahrnehmbarkeit, und dies war zu einem Zeitpunkt, wo die Ausscheidung saurer Farbstoffe noch immer konstant weitergeht.

Die in der Zeiteinheit ausgeschiedene Urinmenge war recht erheblichen individuellen Schwankungen unterworfen, von wenigen Kubikzentimeter im Laufe von 24 Stunden bis zu 25 und 30 ccm. Um nicht durch die Verschiedenheit der Konzentration bedingte Untersuchungsfehler zu erhalten, wurden die Wiederholungsmessungen stets erst angestellt, wenn eine gleich große Menge Harn abgesondert war, wobei dann allerdings ein regelmäßiger stundenweiser Abstand nicht innegehalten werden konnte. — Die Reaktion des Blutes hielt in annähernd gleichen Schwankungen mit derjenigen des Harnes Schritt.

Tabelle III gilt als Beispiel eines Versuchs mit Methylenblau, Abb. 2 (ausgezogene Kurve) eine schematisierte graphische Darstellung.

Auch die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab gegenüber den mit sauren Farbstoffen gefütterten Fröschen ein anderes Bild. Die Färbung erscheint zunächst diffus, löst sich aber bei starker Vergrößerung, besonders auf der Höhe der Ausscheidung, in zahllose sehr feine Granula auf.

Die niedrig kolloidalen basischen Farbstoffe zeigen unter sich keine prinzipiellen Färbungs- und Speicherungsunterschiede. Ein großer Unterschied besteht aber, wie bei den sauren, zwischen den niedrigkolloidalen und den hochkolloidalen basischen Farbstoffen. Entsprechend ihrer verlangsamten Resorption, tritt eine verspätete Ausscheidung im Harne

[1]) Die niedrig kolloidalen basischen Farbstoffe wurden auch vom Rückenlymphsack aus leicht und schnell resorbiert. Trotzdem wurde, der Einheitlichkeit der Versuchsanordnung wegen, auch hier nicht von der bei sauren Farbstoffen notwendigen Verabreichung per os abgewichen.

auf. Sodann erreicht die quantitative Ausscheidung in der Zeiteinheit kaum ein viertel bis ein fünftel derjenigen der niedrig kolloidalen Farbstoffe. Dafür währt sie aber länger, um erst nach 20—22 Stunden langsam, sogar bis unter den Normalstand der Ausscheidung saurer Farbstoffe, abzufallen. Das hier Gesagte trifft für die 4 untersuchten Farbstoffe, Baslerblau R und B B und Viktoriablau B und 4 R, zu; Nachtblau, obwohl ihnen chemisch und physikalisch sehr nahe stehend, färbt überhaupt nicht.

Auch das mikroskopische Bild der Nieren weist ein anderes Aussehen als bei niedrigkolloidalen basischen Farbstoffen auf. Wie bei den sauren Farbstoffen ist eine destinkte Granulafärbung mit vereinzelten großen Granulis zu sehen.

Tabelle III.

Frosch 5. 1 ccm 5% Methylenblau per os.

Nach Stunden	p H des Urins	Ausgeschiedene Farbstoffmenge in Milliontelgramm
$^1/_2$	6,373	49 (?)
2	6,418	580
4	6,456	5970
6	6,729	13670
9	6,694	19200
$10^1/_2$	6,731	3870
12	6,742	5690
15	6,725	67 (?)
		Summe: 0,049 g

B. Versuche an Fröschen, deren Gewebsreaktion sauer war. (Vgl. Abb. 3.)

Gibt man Fröschen etwa eine Messerspitze Borsäure zu fressen (siehe Methodik), so sehen wir schon nach etwa 10 Minuten, daß die Reaktion ihrer Gewebssäfte, die vorher um den Neutralpunkt lag, ins Saure hinübergeht. Hand in Hand geht damit eine erhebliche Ausscheidung von Säure durch den Harn. Die Säurung der Frösche kann erstaunlich weit gehen. Ich habe verschiedentlich Frösche beobachtet, deren C_H des Blutes $10^{-4,2}$ betrug. Bei so hochgradig sauren Fröschen wurden Säurewerte im Harn beobachtet, die einer C_H von $10^{-3,0}$ entsprachen. Das Aussehen solcher sauren Frösche unterschied sich nur wenig von dem eines normalen Frosches. Ihre Atemfrequenz war stets sehr beträchtlich und ihre Reizleitung erschien im allgemeinen herabgesetzt, im Gegensatz zu den mit Soda alkalisierten Fröschen, deren Reizempfindlichkeit gegenüber der Norm erhöht war.

1. *Saure Farbstoffe.*

Während die Ausscheidung saurer Farbstoffe bei normalen Fröschen nur sehr langsam vor sich geht, sehen wir die einverleibten sauren Farbstoffe beim Säurefrosch schon nach 1—2 Stunden im Harn in so hohen Konzentrationen erscheinen, wie wir sie an normalen Fröschen nur bei basischen Farbstoffen beobachtet haben. Entsprechend der beschleunigteren Ausscheidung nimmt der ganze Versuch auch einen schnelleren Verlauf, und nach 14—20 Stunden ist kaum noch Farbstoff im Urin nachzuweisen. Der Harn hat sich etwa zu derselben Zeit wieder auf seine normalen Reaktionsverhältnisse eingestellt. Zwischen ausgeschiedener Farbstoffmenge und C_H des Harns und des Blutes besteht eine deutliche, wenn auch nicht vollständige Parallelität (siehe Tabelle 4 und gestrichelte Kurve in Abb. 3).

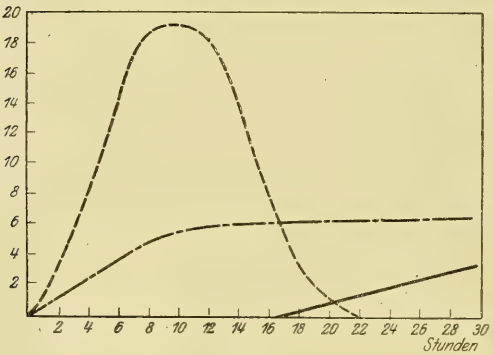

Abb. 3.

Doch nicht nur den niedrigkolloidalen sauren Farbstoffen gegenüber ist eine Änderung eingetreten, sondern auch gegenüber den hoch- und sehr hochkolloidalen sauren Farbstoffen. Dieses zeigt sich schon äußerlich ohne weitere Untersuchung daran, daß die Toleranz der Tiere gegen diese Farbstoffe bedeutend gestiegen ist. Während normale Tiere nach Einverleibung des hochkolloidalen Trypanrot, Ponceau 4 R oder Alizarinblau in kürzester Frist ad exitum kamen, so sehen wir nun, daß die Tiere gegen diese früher vergiftend wirkenden Stoffe unempfindlich geworden zu sein scheinen. Sie resorbieren dieselben und scheiden sie, wenn auch langsamer und in schwächeren Konzentrationen, völlig unbeschadet durch die Nieren aus (siehe Tabelle 5).

Untersuchen wir die Nieren eines mit sauren Farbstoffen gefütterten Säurefrosches auf der Höhe des Versuches, so stellen wir für Eryocyanin, Cyanol, Lichtgrün, Guineagrün B, Bordeaux R extra mit Überraschung fest, daß an Stelle der erwarteten distinkten Granulafärbung eine mehr diffuse Färbung zustandegekommen ist, in der wir allerdings — wie bei normalen Fröschen und basischen Farbstoffen — bei der entsprechenden Vergrößerung auch noch eine ganz kleingranuläre Struktur erkennen können. Mehr gegen Schluß der Farbstoff-

ausscheidung, zu einer Zeit, wo sich die Reaktion des Harnes bereits wieder dem Normalen genähert hat, verschwinden die kleinen Granula und an ihre Stelle treten solche größerer Gestalt.

Ist ein Säurefrosch mit einem hochkolloidalen, sauren Farbstoff gefüttert, so zeigen sich in den Zellen der Tubuli contorti ausschließlich große Granula. Dies war der Fall bei folgenden der untersuchten Farbstoffe: Trypanrot, Ponceau 4 R und Alizarinblau.

Tabelle IV.

Säurefrosch 18.

1 ccm 5% Eryocyanin per os.

Nach Stunden	pH des Urins	Ausgeschied. Farbmenge in Hunderttausendstel Gramm
1	5,321	147
5	4,617	312
8	4,598	1290
12	4,933	1310
16	5,846	472
21	6,225	45
	Summe: 0,0358 g	

Tabelle V.

Säurefrosch 19.

1 ccm 5% Alizarinblau per os.

Nach Stunden	pH des Urins	Ausgeschied. Farbmenge in Hunderttausendstel Gramm
2	5,742	138
6	4,458	222
9	4,621	469
12	4,875	437
16	5,023	404
20	5,896	399
22	ad exitum gekommen	
	Summe: 0,0207 g	

2. *Basische Farbstoffe.*

Verfüttern wir, wie unter 1, vorbereiteten Säurefröschen die niedrigkolloidalen basischen Farbstoffe Methylenblau, Neutralrot, Toluidinblau, Methylgrün, Kristallviolett, Fuchsin, Capriblau, Thionin und Safranin, so müssen wir oft bis zum ersten Anflug einer Färbung der Nickhäute und bis zum Auftreten des Farbstoffes im Harn 20—24 und mehr Stunden warten. Der Transport der basischen Farbstoffe in einem stark nach der sauren Seite hin reagierenden Körper ist also erheblich verlangsamt. Hierbei sind etwa gleicherweise die verschlechterten Resorptionsbedingungen im Darm, wie die ungünstiger gestaltete Permeabilität in den Nierenepithelien als hinderlich wirkende Faktoren zu verzeichnen, denn es zeigt sich, daß auch bei intravenöser Darreichung eine erhebliche Verzögerung gegenüber der Ausscheidung bei normaler Blutreaktion stattfand. Die nach vielen Stunden endlich eintretende Ausscheidung der Farbstoffe durch den Urin genügt nicht annähernd, um — wie es bei normalen Fröschen und sonst gleichen Versuchsbedingungen der Fall war — das ganze Farbstoffdepot des sowohl im Magen- und Darmkanals wie auch im Körper abgelagerten Farbstoffes auszuscheiden. Die Tiere gehen in der Regel zugrunde, ehe

eine vollständige Elimination des Farbstoffes eingetreten ist, was schätzungsweise erst nach Verlauf von mehreren Tagen der Fall sein würde (Abb. 3. ausgezogene Kurve). Ob entsprechend der Erhöhung der Toleranz saurer Frösche für saure Farbstoffe die Toleranz für niedrigkolloidale basische Farbstoffe herabgesetzt ist, ließ sich nicht ganz einwandfrei feststellen, erscheint aber nach dem Gesagten wohl wahrscheinlich.

Während wir nun für niedrigkolloidale Farbstoffe immerhin noch eine, wenn auch im Gegensatz zu Neutralversuchen sehr verringerte Farbaufnahme vom Darm aus und Farbausscheidung durch die Nieren eintreten sahen, so machten wir andererseits die Erfahrung, daß die hochkolloidalen basischen Farbstoffe Baslerblau R und B B, Viktoriablau B und 4 R und Nachtblau überhaupt nicht vom Darm aus resorbiret wurden und dementsprechend auch durch die Nieren nicht ausgeschieden werden konnten. Innerlich verabreicht machten sich daher auch keine schädlichen Folgen dieser letztgenannten Farbstoffe bemerkbar; sobald sie aber intravenös gegeben wurden, trat innerhalb weniger Minuten, also weit schneller als bei Neutraltieren, der Tod ein, im Gegensatz zu der noch unten zu erwähnenden Toleranz, wenn die Frösche alkalisiert waren. Dieser Befund steht in einem auffallenden Gegensatz zu der Befunden, die von Prowazek[1]) und Nirenstein[2]) an einzelligen Organismen gemacht worden sind. Hier nimmt die Giftwirkung basischer Farbstoffe zu, wenn sie in einem alkalischen Medium dargereicht werden, also stärker anfärben, als in neutraler und saurer Lösung. Die Differenz könnte vielleicht darin ihre Erklärung finden, daß es sich in meinen Versuchen um vielzellige Tiere handelt, und daß hier diejenigen Substanzen am stärksten giftig wirken, welche unter den angegebenen Bedingungen am schwersten ausgeschieden werden.

Das mikroskopische Bild der Niere zeigte etwa das Gegenteil der Nierenfärbung bei Einverleibung saurer Farbstoffe. Gefärbt erschienen wie immer nur die Markschichten, also die Gegend der Tubuli recti. An Stelle der ziemlich diffusen Färbung mit basischen Farbstoffen bei Normaltieren resp. kleingranulären Färbung, oder der sehr diffusen Färbung und Kleingranulazeichnung, wenn saure Farbstoffe angewandt waren, hatten wir in diesem Falle eine sehr ausgesprochene distinkte Färbung der einzelnen Granula und zwar nicht kleiner sondern sogar sehr großer Granula, vor uns. Dies Bild war konstant während des ganzen Verlaufes der Versuche zu beobachten, ganz gleich, ob die Nieren zu Beginn oder erst nach vielen Stunden untersucht wurden.

[1]) Arch. f. Protistenkunde **18**. 1910.
[2]) Arch. f. d. ges. Physiol. **179**, 291. 1920.

Es ergab sich daraus schon jetzt die Vermutung, daß das Auftreten von deutlichen Granulis in lebenden Zellen in engem Zusammenhang mit der Arbeitsleistung der Zellen stehen muß, nämlich — um an dieser Stelle späteren Erörterungen vorzugreifen — daß eine diffuse oder allerhöchstens ganz kleingranuläre Färbung dann auftritt, wenn die Zelle keine nennenswerte Arbeit bei der Resorption oder Ausscheidung der Farbstoffe leistet, d. h., wenn der zur Aufnahme gelangende Farbstoff den physikalisch-chemischen Verhältnissen im Innern der Zelle gut angepaßt ist. Auf der anderen Seite tritt eine distinkte Granulafärbung dann ein, wenn die Zelle dem eindringenden Farbstoff einen durch die physiologischen Verhältnisse bedingten Widerstand entgegensetzt, wodurch sie gezwungen ist, eine erhöhte Arbeitsleistung zu entfalten.

C. Versuche an Fröschen, deren Gewebsreaktion alkalisch war.

Zu diesem Zwecke wurde den Versuchstieren je eine Messerspitze Natriumcarbonat verfüttert. Bereits nach sehr kurzer Zeit, häufig in weniger als einer Stunde, wurden hohe Alkalescenzwerte im Blute bis zu einer CH von $10^{-8,7}$ und dementsprechend höhere Werte im Harn bis zu einer CH von $10^{-9,5}$ und sogar 10^{-10} gefunden.

1. *Saure Farbstoffe.*

Selbst die niedrigkolloidalen sauren Farbstoffe, die wir sonst bei normalen Fröschen — wenn auch langsam, so doch noch sehr deutlich nachweisbar — durch die Nieren hindurchpassieren und im Harn erscheinen sehen, werden unter den nun vollkommen veränderten Verhältnissen überhaupt nicht mehr ausgeschieden. Daß die Nieren bei alkalisierten Fröschen ihre Fähigkeit, saure Farbstoffe auszuscheiden, verloren haben, kann aber nur dann mit Bestimmtheit angenommen werden, wenn der Farbstoff direkt in die Blutbahn eingespritzt ist. Bei unserer gewöhnlich angewandten Versuchsanordnung der Verabreichung per os wirken aber wohl bereits die Darmepithelien blockierend. Was in diesem Fall für Darmepithelien gilt, nämlich, daß sie bei großer Alkalescenz keine sauren Farbstoffe mehr aufnehmen, kann man meines Erachtens auf die Nierenepithelien verallgemeinern, denn bei allen übrigen Versuchen ging ebenfalls die Schnelligkeit der Farbstoffaufnahme von Seiten des Darmes mit derjenigen der Farbstoffabgabe durch die Nieren parallel. Direkt nachprüfen ließ es sich für die Nierenepithelien deshalb nicht, weil — wenn saurer Farbstoff bei alkalisierten Tieren intravenös verabreicht wurde — alle Versuchstiere in kürzester Zeit zum Tode kamen. Die Toleranz

der Frösche gegen sonst nicht sehr stark schädigende saure, niedrig kolloidale Farbstoffe war also durch die Erhöhung der Alkalescenz des Gesamtorganismus erheblich herabgesetzt. Es erübrigt sich, noch näher darauf einzugehen, daß die hochkolloidalen sauren Farbstoffe Trypanrot, Ponceau 4 R und Alizarinblau selbstverständlich ebenfalls weder resorbiert noch ausgeschieden werden. Wirken diese doch auch schon unter normalen Verhältnissen hochgradig schädigend auf den Gesamtorganismus ein und zeigten auch dort nur eine mangelhafte Tendenz zur Resorption.

Nur in den Fällen, wo sich die Blut- und Harnalkalescenz nicht allzuweit von dem Normalpunkt entfernte, sehen wir mit niedrig kolloidalen sauren Farbstoffen nach etwa 15—24 Stunden eine schwache Nickhautfärbung und Ausscheidung im Harn auftreten. Bemerkenswert sind diese Versuche aber auch deswegen, weil die mikroskopische Untersuchung der Nieren zeigte, daß überall, wo überhaupt Farbstoff im Innern der Nierenepithelien nachzuweisen war, derselbe nur in Form der großen Granula angetroffen wurde, während wir bei normalen Fröschen und sauren Farbstoffen doch eine kleingranuläre Zeichnung gefunden hatten.

2. *Basische Farbstoffe.*

Die Aufnahme und Ausscheidung aller untersuchten basischen Farbstoffe — auch der hoch und sehr kolloidalen — war sehr erheblich beschleunigt. Schon nach wenigen Minuten trat bei den niedrig kolloidalen basischen Farbstoffen (Tab. 6), nach 1—2 Stunden bei den hoch kolloidalen basischen Farbstoffen (Tab. 7) die Nickhautfärbung auf, und nach verhältnismäßig kurzer Zeit waren die Tiere ganz mit der betreffenden Farbe gefärbt. In demselben Maße, wie die Färbung frühzeitig ihren Anfang nahm, war sie auch frühzeitig wieder beendet, indem schon nach 8—10 Stunden oft bis auf geringe Dauerdepots die ganze Menge des eingeführten Farbstoffes wieder ausgeschieden war.

Bei den hochkolloidalen basischen Farbstoffen wurde eine vollständige Ausscheidung der Farbstoffe allerdings niemals beobachtet.

Die Mengen des ausgeschiedenen Farbstoffes gingen stets parallel mit der Größe der Anzahl freier OH-Ionen, sowohl im Blut, wie auch im Harn, so daß mit der abnehmenden Alkalescenz auch die quantitative Farbstoffausscheidung an Größe geringer wurde.

Untersucht man die Nieren von diesen mit basischen Farbstoffen gefärbten Alkalifröschen, so finden wir die früher bei normalen Fröschen teilweise noch angedeutete kleingranuläre Färbung in den Zellen vollkommen verschwunden zugunsten einer vollständigen allgemeinen Diffusfärbung, die sich auch nicht nur auf die Markschicht be-

schränkt, sondern sogar auf die Rindenschicht ausgedehnt hat. Selbst die sehr hochkolloidalen Basler Blau R und BB und Viktoriablau B und 4 R machten hierin keine Ausnahme. Einzig bei Färbungen mit Nachtblau, das bei Normaltieren überhaupt nicht aufgenommen wurde, waren Übergänge von der allgemeinen Diffusfärbung zur Kleingranulafärbung und teilweise sogar einige große Granula zu entdecken.

Tabelle VI.
Alkalifrosch 31.
2 ccm 5% Methylenblau per os.

Nach Stunden	pH des Urins	Ausgeschied. Farbmenge in Hunderttausendstel Gramm
1/2	8,532	1235
1 1/4	8,791	1940
2 1/2	9,164	1350
5	9,002	1270
7	9,015	237
10	8,879	346
13	8,861	20
		Summe: 0,064 g

Tabelle VII.
Alkalifrosch 49.
2 ccm Viktoriablau B per os.

Nach Stunden	pH des Urins	Ausgeschied. Farbmenge in Hunderttausendstel Gramm
1	8,933	347
4	9,229	543
6	9,158	499
8	9,505	1058
10	9,032	672
14	8,777	258
18	8,019	73
21	6,96	4
		Summe: 0,035 g

War Neutralrot zur Färbung verwendet, so traten sogar seine Indicatoreigenschaften hervor. Auf der Höhe der Alkaliausscheidung durch die Nieren zeigten diese eine ausgesprochen rein gelbe Farbe. Mit abnehmender OH-Ionenkonzentration im Blut und Harn ging die Farbe der Niere mehr nach Rot ins Orange über.

D. Doppelfärbungen.

Doppelfärbungen wurden nur mit zwei Farbstoffgemischen ausgeführt und zwar mit dem sauren Eryocyanin und dem basischen Fuchsin und dem sauren Lichtgrün mit dem basischen Safranin. Diese Gemische wurden gewählt, weil sie sich in ihrer Färbequalität annähernd das Gleichgewicht halten und deshalb, ohne eines das andere zu verdecken, beobachtet werden konnten.

Verabfolgt man eines dieser beiden Farbstoffpaare normalen Fröschen, so sehen wir im Beginn des Versuches etwa nach 2—3 Stunden nur den basischen Farbstoff im Urin erscheinen. Allmählich mischen sich aber stärkere Komponenten des sauren Farbstoffes bei, und der zuerst fast reinrot erscheinende Harn nimmt allmählich eine Mischfarbe von Rot und Blau resp. Rot und Grün an. Zu erwarten wäre gewesen, daß sich — da der basische Farbstoff entsprechend den vorhergehenden Versuchen schneller ausgeschieden wird, als der saure Farbstoff — nach

einer länger als 24—30 Stunden währenden Ausscheidung nur noch saurer Farbstoff im Harn gefunden hätte. Dieses war aber nicht der Fall. Es blieb bis zum Aufhören des Versuches bei der Ausscheidung einer Mischfarbe. Man ist daher also wohl berechtigt, anzunehmen, daß die Gegenwart von saurem Farbstoff verlangsamend auf die Ausscheidung des basischen Farbstoffes einwirkt.

Die Untersuchung der Nieren ergab eine diffuse Mißfarbe der ganzen Markschicht ohne deutlich unterscheidbare Granula.

Werden die Farbstoffgemische einem Säurefrosch einverleibt, so erscheint in verhältnismäßig kurzer Zeit zuerst der saure Farbstoff im Harn. Erst später kommt es durch Beimengung von basischem Farbstoff zu einer den oben ausgeführten Versuchen ähnlichen Mischfarbe. Auch hier ist wieder die Beobachtung zu verzeichnen, daß eine isolierte Ausscheidung basischen Farbstoffes gegen Ende des Versuches nicht stattfindet. In diesem Fall wirkt also die Gegenwart von basischem Farbstoff verlangsamend auf die Ausscheidung von saurem Farbstoff ein.

In den Nieren fand sich zu Beginn des Versuches, während nur saurer Farbstoff im Harn vorgefunden wurde, eine kleingranuläre bis ins völlig Diffuse übergehende Färbung der Endothelien der Tubuli recti und der dazwischen liegenden Zellschichten bis an die Kapilaren reichend. In späteren Stadien finden wir eine sich teils über die ganze Niere erstreckende diffuse Färbung mit saurem Farbstoff und in dieser, deutlich hervorgehoben, zahlreiche ausschließlich mit dem basischen Farbstoff gefärbte kleinere oder größere Granula. Diese Granula wurden kleiner und undeutlicher, wenn sich, bei allmählich abnehmender H-Ionenkonzentration im Blute, der Versuch seinem Ende näherte.

Das umgekehrte Bild, sowohl die zeitliche Ausscheidung betreffend wie die mikroskopische Untersuchung der Niere, haben wir bei einem doppelt gefärbten Alkalifrosch. Nämlich diffuse Färbung mit basischem Farbstoff, unterbrochen von zahlreichen großen, sauren Farbstoffgranulis.

Zusammenfassung und Schlußfolgerungen.

1. Durch reichliche Gaben von Borsäure einerseits und Soda andererseits läßt sich die Reaktion des Blutes von Fröschen gegen die saure bzw. alkalische Seite verschieben. Es ist anzunehmen, daß sich dabei auch die Reaktion der Körperzellen ändert. Sicher nachweisbar ist dies bei Nierenzellen.

2. Im ersten Falle wird ein stark saurer, im zweiten ein stark alkalischer Harn abgesondert. Die C_H resp. C_{OH} auf Seiten des Blutes ist aber stets geringer als die auf Seiten des Harnes.

3. Die Aufnahme saurer und basischer Farbstoffe durch den Darm sowie ihre Ausscheidung durch die Niere ist abhängig von der Menge der in den betreffenden Zellen und ihrer Umgebung vorhandenen freien H^+- oder OH^--Ionen, indem der Transport saurer Farbstoffe durch freie H^+-Ionen beschleunigt, durch freie OH^--Ionen verlangsamt und evtl. vollkommen aufgehoben wird. Das Umgekehrte gilt für basische Farbstoffe.

4. Entsprechend den unter Punkt 3 ausgesprochenen Gesichtspunkten ist es nicht berechtigt, zwischen sauren und basischen Farbstoffen den prinzipiellen Unterschied „Vitalfärber" und „Nichtvitalfärber" zu machen. Alle Farbstoffe, die sauren wie die basischen, vielleicht mit Ausnahme der ganz hochkolloidalen, können wohl alle Zellen färben, in denen die notwendigen physikalisch-chemischen Bedingungen erfüllt sind. Selbst recht hochkolloidale saure bzw. basische Farbstoffe werden resorbiert und unter Färbung der Nierenepithelien ausgeschieden, wenn saure bzw. alkalische Reaktion herrscht.

5. Die vitale Arbeitsleistung der Zelle ist von bedeutendem, noch näher zu erforschendem Einfluß auf die Aufnahme, Speicherung und Ausscheidung von sauren und basischen Farbstoffen durch dieselbe.

6. Die Granula der Nierenepithelien erscheinen nach meinen Befunden nicht als feste anatomische Gebilde, sondern sie entstehen und verändern sich mit dem jeweiligen Funktionszustand der Zelle. In einer schwer arbeitenden Zelle sind große Granula, in einer leicht arbeitenden Zelle kleine Granula bis zu deren vollständigem Übergang in eine diffuse Zellfärbung vorhanden.

7. a) Niedrigkolloidale basische Farbstoffe, die von Normaltieren gut vertragen werden, werden von Säurefröschen schlechter vertragen, so daß erheblich früher der Tod eintritt, als es bei Normaltieren der Fall ist.

b) Hochkolloidale basische Farbstoffe, die bei Normaltieren schnell ad exitum führen, werden von Alkalifröschen noch gut vertragen.

c) Niedrigkolloidale saure Farbstoffe, die von Normaltieren gut vertragen werden, rufen bei Alkalitieren bald den Vergiftungstod herbei.

d) Auch hochkolloidale saure Farbstoffe werden von Säurefröschen gut vertragen.

Die Toleranz der Frösche gegenüber sauren und basischen Farbstoffen steigt und fällt also mit einem Mehr oder Weniger an Säure respektive Alkali im Organismus der Tiere.

Für die Theorie der Färbung lassen sich aus diesen Befunden folgende Schlüsse ziehen: Der Lipoidtheorie widerspricht es an und für sich nicht, daß die Resorption von seiten des Darmes und die Aufnahme von Farbstoffen von seiten der Nierenzellen durch Säuerung bei den sauren

Farbstoffen und durch Alkalisierung bei den basischen Farbstoffen begünstigt wird, denn wie schon wiederholt und zuletzt von Robertson[1]) und Nirenstein[2]) hervorgehoben ist, nimmt die Lipoidlöslichkeit der sauren Farbstoffe zu, wenn sie aus saurer Lösung ausgeschüttelt werden und der basischen, wenn sie in alkalischer wässeriger Lösung dargeboten werden. Wohl ist es aber mit dieser Theorie kaum vereinbar, daß auch solche sauren Farbstoffe unter günstigen Umständen aufgenommen werden, von denen eine Lipoidlöslichkeit überhaupt nicht bekannt ist (z. B. Cyanol, Guineagrün, Bordeaux R extra, Ponceau 4 R und Alizarinblau). Die gesperrt gedruckten hat Nirenstein untersucht, und sie gehören zu den Farbstoffen, die auch von seinem Diamylamin-Ölsäure-Gemisch nicht aufgenommen werden! Damit ist der modifizierten Lipoidtheorie dieses Autors jedenfalls schon die Allgemeingültigkeit genommen.

Die Ultrafiltertheorie findet in meinen Befunden keine Stütze. Im Gegenteil! Eine Reihe von Farbstoffen, die nach Ruhland[3]) eine zu erhebliche Teilchengröße haben, um in Zellen einzudringen, können bei günstiger Reaktion aufgenommen werden. Vor allem spricht folgendes gegen sie: Durch saure Reaktion wird der Dispersitätsgrad saurer Farbstoffe vermindert; trotzdem werden sie gerade unter diesen Umständen von den Zellen besser aufgenommen, als bei alkalischer Reaktion, welche die Dispersität erhöht. Umgekehrt verhält sich die Teilchengröße bei basischen Farbstoffen, und auch sie dringen am besten ein, wenn die Dispersität vermindert ist, also in alkalischer Lösung.

Zum Schluß möchte ich noch Herrn Professor Bethe meinen herzlichsten Dank aussprechen für die Anregung und die liebenswürdige Unterstützung, die er mir bei der Abfassung der vorliegenden Arbeit in so reichem Maße hat zuteil werden lassen.

[1]) Journ. of Biolog. Chem. **4**, 1. 1908.
[2]) Arch. f. d. ges. Physiol. **179**, 293. 1920.
[3]) W. Ruhland, Berichte der Deutsch. Botan. Gesellsch. Bd. **30**, 139. 1912.

Weitere Beiträge zur Kenntnis von organischen Nahrungsstoffen mit spezifischer Wirkung.

II. Mitteilung[1]).

Von

Emil Abderhalden.

(Aus dem physiologischen Institute der Universität Halle a. S.)

(Eingegangen am 9. April 1920.)

Vor kurzem[1]) konnte gezeigt werden, daß es gelingt, Tauben wochen-, ja monatelang bei Wohlbefinden zu erhalten, wenn man sie ausschließlich mit geschliffenem Reis unter Zusatz von Hefe füttert. An Stelle der gesamten Hefe wurde auch solche verwendet, die mit Alkohol, Aceton oder mit beiden Lösungsmitteln ausgezogen worden war. Auch diese Präparate erwiesen sich als wirksam. Wurde dieser Hefezusatz fortgelassen, dann zeigten sich meistens sehr bald schwere Erscheinungen. Sie kündigten sich außer durch das Aussehen und das Benehmen der Tiere regelmäßig durch das Abfallen der Körpertemperatur an. In manchen Fällen stellten sich die bekannten charakteristischen Krämpfe der sogenannten Beriberi-Tauben ein. Vielfach starben jedoch die Tiere auch ganz plötzlich.

Wir stellten uns eine Reihe weiterer Fragestellungen.

1. Hat die Menge des Hefezusatzes Einfluß auf die Zeit, die vergeht, bis nach erfolgtem Übergang zu reiner Reisnahrung sich Störungen bemerkbar machen?

2. Welches ist die geringste Menge Hefesubstanz, die gerade noch ausreicht, um bei Zusatz zu Reiskost Erscheinungen hintanzuhalten?

3. Worauf beruht der Temperatursturz? Ist er auf eine Verminderung der Oxydationsvorgänge zurückzuführen, oder ist die Temperaturregulierung an einer anderen Stelle gestört?

Was die erste Fragestellung anbetrifft, so sind die folgenden Versuche unternommen worden. Es erhielten eine Reihe von Tauben als Futter ausschließlich geschliffenen Reis und etwas Hefe. Die Tiere wurden in zwei Gruppen geteilt. Die einen erhielten 5 Hefepillen, die anderen 25 solche. Jede Pille enthielt 0,1 g an der Luft getrocknete Hefe bzw. 0,1 g des mit einem Lösungsmittel (Alkohol,

[1]) Emil Abderhalden, Dieses Archiv **178**, 260. 1920.

Aceton) ausgezogenen Präparates (vgl. hierzu die I. Mitteilung). Um individuelle Unterschiede möglichst auszuschalten, wurden je 25 Versuchstiere zum Vergleich herangezogen. Ein großer Teil der Versuche ist seit 6 Monaten ununterbrochen im Gange, d. h. es ist gelungen, Tauben mit geschliffenem Reis plus etwas Hefe über ein halbes Jahr am Leben zu erhalten. Sie würden alle innerhalb eines Monats gestorben sein, wenn der Hefezusatz gefehlt hätte. Es unterliegt für mich keinem Zweifel, daß es gelingen wird, die Versuche noch viel weiter auszudehnen. Die längste, vorläufig einzige Beobachtung dieser Art, über die ich verfüge, umfaßt 15 Monate.

Von Zeit zu Zeit wurde der Hefezusatz fortgelassen. Es zeigte sich nun folgendes. Diejenigen Tauben, die nur 5 Hefepillen pro Tag erhalten hatten, zeigten in der überwiegenden Zahl der Fälle nach 3—5 Tagen Störungen. Ein erheblicher Teil der Tiere starb plötzlich. Es fehlten in diesen Fällen alle Krampf- und Lähmungserscheinungen. Die Tiere saßen kurze Zeit mit aufgeplustertem Gefieder da. Sie fraßen mangelhaft oder auch gar nicht. Waren mehrere Tiere im gleichen Käfig, dann rückten sie dicht zusammen. Das Thermometer zeigte fallende Körpertemperatur an. Wird, sobald dieses Symptom sich zeigt, sofort mit der Zufuhr von Hefe fortgefahren, dann gelingt es regelmäßig, die Tiere zu retten. Einige Tiere — es waren jeweils etwa 30% der im Versuche befindlichen Tiere — zeigten sich resistenter. Sie bekamen erst nach etwa 15 Tagen schwere Erscheinungen. Sie verhielten sich fast so wie Tiere, die von normaler Ernährung auf reine Reiskost gesetzt worden waren.

Diejenigen Tiere, die pro Tag 25 Hefepillen erhalten hatten, erkrankten beim Übergang zu reiner Reiskost mit ganz wenigen Ausnahmen erst nach etwa 15 Tagen. Es besteht kein Zweifel, daß die reichlichere Zufuhr an Hefe eine günstige Wirkung auf die Tiere ausübte. Sie zeigte sich übrigens auch sehr ausgesprochen im Verhalten des Körpergewichtes. Die Tauben, die größere Mengen von Hefe erhielten, erholten sich jeweils von den Gewichtsstürzen während der reinen Reiskost viel rascher als diejenigen Tiere, die weniger Hefe bekamen. Diese Beobachtung ist nicht auffallend, wenn man bedenkt, daß die Tiere mit der Hefe eine ganze Reihe wertvoller Nahrungsstoffe aufnahmen. Ob ganze Hefe oder extrahierte Hefe verwendet wurde, erwies sich nicht als wesentlich.

Die folgenden Versuchsprotokolle mögen als Beispiele für zahlreiche andere, gleich verlaufene Versuche zeigen, welcher Art die Versuchsanordnung war, und welchen Verlauf sie nahmen. Alle Versuchstiere erhielten als Grundnahrung geschliffenen Reis, der daraufhin geprüft war, daß bei seiner ausschließlichen Zufuhr Tauben

innerhalb 15—30 Tagen an alimentärer Dystrophie erkrankten. Als Zusatz wurden verabreicht: Hefepillen Nr. 1 = mit Äthylalkohol erschöpfte Hefe, Pillen Nr. 2 = mit Aceton erschöpfte Trockenhefe, Pillen Nr. 3 = mit Alkohol und Aceton ausgezogene Hefe, Pillen Nr. 4 = nicht ausgezogene Hefe.

Die zweite der oben gestellten Fragen, welche Menge von Hefe notwendig ist, um neben reiner Reiskost das Auftreten von Ausfallerscheinungen zu vermeiden, kann noch nicht genau beantwortet werden, weil noch nicht genügend lange Versuche vorliegen. Es scheint, daß recht kleine Mengen von Hefe ausreichen. Jedenfalls erwiesen sich 0,1 g Hefe pro Tag als schützend. Gaben von 0,05 g Hefe pro Tag verhinderten bis jetzt (Dauer des Versuchs 4 Wochen) besondere Erscheinungen, doch sind die Tiere nicht so munter, wie diejenigen, die 0,1 g Hefe erhalten. Diese Versuche sind zugleich unternommen worden, um die Frage zu entscheiden, ob Versuchstiere, die nur gerade so viel Hefe erhalten, daß sie mit reiner Reiskost auskommen können, schneller und schwerer erkranken, wenn der Hefezusatz fortbleibt. In zwei Versuchen wurden die Tauben nach Fortlassung der Hefe (0,1 g pro Tag) am dritten Tage tot im Käfig gefunden, nachdem die Körpertemperatur auf 36° gefallen war.

Am meisten beschäftigt mich die Frage nach der Ursache des von mir gefundenen regelmäßigen Absinkens der Körpertemperatur, wenn Tauben ausschließlich mit geschliffenem Reis ernährt werden. Diese Beobachtung war wegleitend für die folgenden Versuche:

1. Es mußte festgestellt werden, wie sich der Gaswechsel vor und während der Temperaturabnahme verhält, d.h. es mußte der Gaswechsel einer gesunden Taube verfolgt werden, während sie ausschließlich mit Reis gefüttert wurde, bis charakteristische Ausfallserscheinungen auftraten.
2. Es mußte die Gewebsatmung geprüft werden:
   a) Vergleich der Gewebsatmung vor und während der Ausfallserscheinungen.
   b) Es mußte festgestellt werden, ob eine evtl. abgeschwächte Gewebsatmung sich durch Zusatz von Hefeextrakt beeinflussen läßt.
   c) War das der Fall, dann mußte verfolgt werden, ob ein erkranktes Tier, wenn es durch Einspritzung von Hefeextrakt „geheilt“ worden ist, wieder eine normale Gewebsatmung zeigt.

Dieser letztere Versuch kann auch in der Weise durchgeführt werden, daß einem gesunden Tier etwas Muskelgewebe entnommen wird. Die gleiche Operation wird wiederholt, wenn bei reiner Reiskost

sich Erscheinungen zeigen. Das Tier erhält dann Hefeexfrakt, worauf wieder ein Muskelstück entnommen wird.

Selbstverständlich müssen auch die Gaswechselversuche in allen Stadien der auftretenden Störungen und des Heilungsvorganges durchgeführt werden.

Schritt für Schritt stößt der Forscher auf die sich immer mehr geltend machenden Schwierigkeiten in der Durchführung von relativ ganz einfachen Versuchen. Die schon vor längerer Zeit gestellten, sich aus den gemachten Beobachtungen mit zwingender Notwendigkeit aufdrängenden Fragen, sind auch heute noch nicht so beantwortet, wie ich es wünschen möchte. Die Beschaffung der jetzt fast unerschwinglichen Apparate, die ständige Gasnot usw. haben die Durchführung der Versuche stark verzögert. Immerhin liegen schon jetzt Beobachtungen vor, die es gerechtfertigt erscheinen lassen, sie mitzuteilen und an das vorläufige Ergebnis die Bitte zu knüpfen, das Arbeitsgebiet für einige Zeit mir zu überlassen.

Es sei an dieser Stelle zunächst nur auf folgende Beobachtung eingegangen. Muskelsubstanz von einer erkrankten Taube — sie hatte nach wochenlanger Ernährung mit geschliffenem Reis und Hefe reine Reiskost erhalten, zeigte eine sehr stark herabgesetzte Gewebsatmung. Zusatz von alkoholischem Hefeextrakt und Hefekochsaft vermochte sie sofort zur normalen Höhe anzufachen.

Auf alle Einzelheiten der Versuchsanordnung kommen wir bei der ausführlichen Mitteilung der Versuchsergebnisse zurück. Wir wollen zunächst auch die erwähnte Beobachtung noch nicht eingehend besprechen. Es sind noch viele Vorfragen zu lösen. Wie verhält sich eine normale, hungernde Taube? Ist auch ihre Gewebsatmung eingeschränkt? Es könnte ja sein, daß die untersuchten, erkrankten Tauben die eingeschränkte Gewebsatmung nur als Folgeerscheinung eines allgemeinen Schwächezustandes zeigen, d. h. sie braucht nicht spezifisch für die alimentäre Dystrophie im Gefolge von reiner Reisnahrung zu sein. Der Umstand, daß die erwähnten Produkte aus Hefe eine so auffallend gute Wirkung entfalteten, braucht ja nicht unmittelbar mit der Heilwirkung bei der erwähnten Stoffwechselstörung zusammenzuhängen. Immerhin ergibt sich die Fragestellung, ob jene Stoffe — Nutramine genannt —, die in kleinsten Mengen zur Durchführung einer ganzen Reihe von Stoffwechsel- und sonstigen Zellvorgängen unentbehrlich sind, nach Art der Kofermente, Bedingungen schaffen, die z. B. die Gewebsatmung und sicher auch andere Zellvorgänge als Voraussetzung haben müssen, um in normalen Bahnen zu bleiben.

Wir können, wie gesagt, diese Frage noch nicht mit Bestimmtheit beantworten. Nach dem ganzen Stand der Forschung, drängt sich jedoch immer mehr die Meinung auf, als griffe unsere Nahrung, die ja in letzter Linie Zellinhalt ist, in den Haushalt jeder einzelnen Zelle direkt ein und versorgte diese mit unentbehrlichen Stoffen in kleinsten Mengen, die dafür sorgen, daß bestimmte, jeder Zelle eigenen Grundprozesse in bestimmten Bahnen verlaufen.

Bewahrheitet sich die Beobachtung nach dem Einfluß des Hefeextraktes auf die darniederliegende Muskelgewebsatmung bei alimentärer Dystrophie, dann erhalten die Beobachtungen von Meyerhof[1]) über die Wechselbeziehung zwischen Gärung und Gewebsatmung und ihre Beeinflußbarkeit durch Hefe- bzw. Muskelkochsaft noch eine besondere Bedeutung.

Versuchsprotokolle.

Nr. 20. Taube mit graubraunem Gefieder mit breitem weißen Streifen auf dem Kopf.

Datum 1919	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
22. X.	41,0	mittags	321,0	5 Pillen Nr. 1
23. X.	40,8	„	—	„
24. X.	40,5	„	—	„
25. X.	41,0	morgens	329,0	„
26. X.	39,8	„	—	„
27. X.	40,0	abends	—	„
28. X.	39,3	morgens	305,0	„
29. X.	40,0	„	—	„
30. X.	40,3	„	—	„
31. X.	39,5	abends	320,0	„
1. XI.	40,0	morgens	—	„
3. XI.	39,5	„	285,0	„
4. XI.	39,8	„	—	„
6. XI.	38,6	mittags	292,0	„
7. XI.	38,5	„	—	„
8. XI.	39,0	„	—	„
10. XI.	38,6	morgens	279,0	„
11. XI.	38,4	„	—	3 Pillen aus getrockn.
12. XI.	41,5	mittags	—	Hefe, entspr. 0,3 g Hefe
13. XI.	40,3	„	262,0	„
14. XI.	39,4	„	—	„
15. XI.	39,0	„	—	„
17. XI.	38,5	abends	282,0	„
18. XI.	38,8	„	—	„
20. XI.	38,5	„	—	„

[1]) Otto Meyerhof, Dieses Archiv **170**, 367, 428. 1918; **175**, 20. 1919.

Nr. 20. (Fortsetzung.)

Datum 1919—20	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
21. XI.	38,6	abends	267,0	3 Pillen aus getrockn.
22. XI.	38,5	mittags	—	Hefe entspr. 0,3 g Hefe
24. XI.	38,3	mittags	274,0	„
25. XI.	39,0	„	—	„
26. XI.	39,5	„	—	„
27. XI.	39,3	„	—	„
28. XI.	39,2	„	285,0	„
29. XI.	39,7	„	—	„
1. XII.	39,4	abends	—	„
2. XII.	39,0	„	—	„
3. XII.	39,0	„	297,0	„
4. XII.	40,3	„	—	„
5. XII.	40,0	nachmittags	—	„
6. XII.	40,2	mittags	—	„
8. XII.	40,0	abends	297,0	„
9. XII.	39,6	„	—	„
10. XII.	39,0	„	—	„
11. XII.	38,9	„	—	„
12. XII.	39,0	„	—	„
13. XII.	39,3	mittags	291,0	„
14. XII.	39,5	morgens	—	„
15. XII.	39,0	„	—	„
16. XII.	39,3	„	283,0	„
17. XII.	39,5	„	—	„
18. XII.	39,0	„	—	„
19. XII.	39,5	abends	—	„
20. XII.	39,0	morgens	—	„
23. XII.	39,8	„	272,0	„
24. XII.	—	—	—	keine Pillen
25. XII.	—	—	—	„
26. XII.	—	—	—	„
27. XII.	—	—	—*)	„
28. XII.	35,0		246,0**)	6 Pillen aus getrock-
	38,1	abends	—	neter Hefe
30. XII.	38,0	mittags	—	„
5. I.	36,0	—	247,0***)	„
6. I.	38,0	morgens	248,0	„
7. I.	40,0	mittags	291,0	„
8. I.	36,5	—	280,0	„
9. I.	37,0	abends	280,0	„
10. I.	39,0	morgens	283,0	„
12. I.	40,0	„	290,0	„
13. I.	39,3	abends	290,0	„
14. I.	38,0	„	295,0	„

*) Beide Beine gelähmt. **) Das Tier erholt sich rasch und läuft im Käfig umher. ***) Ganz munter.

Nr. 20. (Fortsetzung.)

Datum 1920	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
15. I.	39,0	abends	295,0	6 Pillen aus getrockneter Hefe
16. I.	40,0	morgens	298,0	„
17. I.	39,0	„	296,0	„
19. I.	38,5	„	296,0	„
20. I.	38,3	„	308,0	„
21. I.	38,0	„	308,0	„
22. I.	39,5	mittags	324,0	„
23. I.	38,5	„	324,0	„
24. I.	38,3	„	326,0	„
26. I.	37,8	„	308,0	„
27. I.	37,8	„	310,0	„
28. I.	38,0	abends	323,0	„
29. I.	38,0	„	320,0	„
30. I.	38,3	morgens	315,0	„
31. I.	39,0	„	312,0	„
2. II.	39,0	abends	318,0	„
3. II.	38,5	„	318,0	„
4. II.	39,2	„	315,0	„
5. II.	39,0	„	315,0	„
6. II.	39,8	„	330,0	„
7. II.	39,0	morgens	330,0	„
9. II.	40,0	„	330,0	„
10. II.	40,0	„	335,0	„
11. II.	39,5	„	335,0	„
12. II.	40,5	„	335,0	„
13. II.	40,0	„	338,0	„
14. II.	40,0	„	338,0	„
16. II.	40,2	abends	338,0	„
17. II.	40,2	„	338,0	„
18. II.	40,0	„	328,0	„
19. II.	39,0	„	328,0	„
20. II.	39,5	„	320,0	„
21. II.	39,0	„	320,0	„
23. II.	39,0	„	320,0	„
24. II.	39,8	„	322,0	„
25. II.	40,0	„	322,0	„
26. II.	39,8	„	322,0	„
27. II.	39,5	„	325,0	„
28. II.	39,7	„	325,0	„
1. III.	39,5	„	325,0	„
2. III.	40,0	„	310,0	„
3. III.	39,8	„	310,0	„
4. III.	39,0	„	310,0	„
5. III.	39,3	„	308,0	„
6. III.	39,0	„	300,0	„
8. III.	39,5	„	300,0	„

Nr. 20. (Fortsetzung.)

Datum 1920	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
9. III.	39,8	abends	288,0	6 Pillen aus getrock-
10. III.	40,0	„	288,0	neter Hefe
11. III.	40,0	morgens	290,0	„
12. III.	39,7	„	290,0	„
13. III.	39,2	„	285,0	„
15. III.	39,0	„	285,0	„
16. III.	39,0	„	285,0	keine Pillen
17. III.	39,2	„	285,0	„
18. III.	39,0	„	280,0	„
19. III.	38,2	„	266,0	„
20. III.	38,4	„	266,0	„
22. III.	37,5	„	260,0	„
23. III.	37,0	„	260,0*)	6 Pillen aus getrock-
24. III.	35,0	„	253,0	neter Hefe
	36,4	abends	230,0**)	„
25. III.	36,5	morgens	224,0	„
26. III.	37,0	„	224,0***)	„
27. III.	38,0	„	228,0	„
28. III.	38,3	„	228,0	„
29. III.	39,0	„	223,0	„
30. III.	39,2	„	226,0	„
31. III.	38,8	„	226,0	„
1. IV.	40,6	„	223,0	„
3. IV.	40,0	„	225,0	„
6. IV.	40,0	„	230,0	„

*) Das Tier sieht matt aus. **) Leichte Krämpfe. ***) Das Tier ist immer noch sehr matt. Es erholt sich.

Nr. 22. Taube hellgrau mit zwei schwarzen Streifen auf den Flügeln.

Datum 1919	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
22. X.	40,0	mittags	362,0	5 Pillen Nr. 2
23. X.	40,8	„	—	„
24. X.	41,0	„	—	„
25. X.	40,5	morgens	360,0	„
26. X.	40,8	„	—	„
27. X.	41,0	abends	—	„
28. X.	41,5	morgens	363,0	„
29. X.	40,5	„	—	„
30. X.	41,0	„	—	„
31. X.	41,0	abends	370,0	„
1. XI.	40,5	morgens	—	„

Nr. 22. (Fortsetzung.)

Datum 1919	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
3. XI.	40,3	morgens	337,0	5 Pillen Nr. 2
4. XI.	40,0	„	—	„
6. XI.	41,0	mittags	321,0	„
7. XI.	40,8	„	—	„
8. XI.	40,5	„	—	„
10. XI.	39,8	morgens	294,0	„
11. XI.	40,0	„	—	„
12. XI.	40,2	mittags	—	„
13. XI.	40,0	„	312,0	„
14. XI.	40,3	„	—	„
15. XI.	40,0	„	—	„
17. XI.	39,3	abends	306,0	„
18. XI.	39,5	„	—	„
20. XI.	40,2	„	—	„
21. XI.	40,0	„	321,0	„
22. XI.	40,2	mittags	—	„
24. XI.	40,6	„	309,0	„
25. XI.	40,3	„	—	„
26. XI.	40,5	„	—	„
27. XI.	40,4	morgens	312,0	„
28. XI.	40,5	„	—	„
29. XI.	40,3	„	—	„
1. XII.	40,0	abends	317,0	„
2. XII.	40,2	„	—	„
3. XII.	40,0	„	—	„
4. XII.	40,3	mittags	304,0	„
5. XII.	40,5	nachmittags	—	„
6. XII.	40,0	mittags	—	„
8. XII.	40,3	abends	—	„
9. XII.	39,5	„	320,0	„
10. XII.	39,8	„	—	„
11. XII.	39,5	„	—	„
12. XII.	39,5	„	328,0	„
13. XII.	39,8	mittags	—	„
15. XII.	39,5	abends	—	„
16. XII.	40,2	morgens	304,0	„
17. XII.	40,0	„	—	„
18. XII.	39,8	„	—	„
19. XII.	39,5	abends	316,0	„
20. XII.	39,8	morgens	—	„
23. XII.	40,0	„	292,0	„
24. XII.	—	„	—	keine Pillen
25. XII.	—	„	—	„
26. XII.	—	„	—	„
27. XII.	—	„	—	„
28. XII.	—	„	—	„

Nr. 22. (Fortsetzung.)

Datum 1919—20	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
29. XII.	39,0	mittags	283,0	5 Pillen Nr. 2
30. XII.	39,8	„	—	„
5. I.	39,0	„	283,0	„
6. I.	37,3	„	272,0	„
7. I.	36,3	„	276,0	keine Pillen
8. I.	37,5	abends	—	„
9. I.	37,0	„	268,0	„
10. I.	38,5	morgens	262,0	„
12. I.	37,0	abends	254,0	„
13. I.	37,8	„	254,0	„
14. I.	35,5	„	245,0	„
15. I.	36,0	„	240,0	„
16. I.	37,5	morgens	234,0	„
17. I.	36,0	„	226,0	„
19. I.	39,5	„	215,0	„
20. I.	36,5	„	217,0	„
21. I.	38,0	„	220,0	„
22. I.	39,5	„	220,0	5 Pillen Nr. 2
23. I.	40,0	„	213,0	„
24. I.	40,0	„	215,0	„
26. I.	39,3	„	220,0	„
27. I.	39,5	„	215,0	„
28. I.	38,8	„	219,0	„
29. I.	39,0	„	226,0	„
30. I.	39,0	„	230,0	„
31. I.	38,5	„	230,0	„
2. II.	38,0	„	215,0	„
3. II.	38,0	„	226,0	„
4. II.	39,0	„	226,0	„
5. II.	40,0	„	222,0	„
6. II.	39,0	„	222,0	„
7. II.	39,5	„	228,0	„
9. II.	39,5	„	222,0	„
10. II.	40,0	„	222,0	„
11. II.	39,8	„	226,0	„
12. II.	39,8	„	226,0	„
13. II.	40,0	„	226,0	„
14. II.	40,2	„	226,0	„
16. II.	39,8	„	232,0	„
17. II.	40,0	abends	230,0	„
18. II.	40,0	„	230,0	„
19. II.	39,7	„	230,0	„
20. II.	40,0	„	230,0	„
21. II.	40,3	„	232,0	„
23. II.	40,0	„	236,0	„
24. II.	40,2	„	236,0	„

Nr. 22. (Fortsetzung.)

Datum 1920	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
25. II.	39,0	abends	236,0	5 Pillen Nr. 2
26. II.	38,2	„	230,0	„
27. II.	39,0	„	230,0	„
28. II.	39,7	„	230,0	„
1. III.	39,0	„	230,0	„
2. III.	40,0	„	230,0	„
3. III.	40,1	„	230,0	„
4. III.	39,5	„	233,0	„
5. III.	39,0	„	231,0	„
6. III.	39,2	„	233,0	„
8. III.	38,5	„	233,0	„
9. III.	39,0	„	233.0	„
10. III.	39,8	„	235,0	„
11. III.	40,0	„	235,0	„
12. III.	40,0	„	244.0	„
13. III.	39,5	„	252,0	„
15. III.	39,5	„	245,0 *)	keine Pillen
16. III.	39,0	„	245,0	„
17. III.	39,0	„	238,0	„
18. III.	38,8	„	238,0	„
19. III.	38,5	„	227,0	„
20. III.	37,5	„	224,0	„
22. III.	37,0	„	216.0	„
23. III.	37,5	morgens	205,0	„
	37,3	abends	205,0	„
24. III.		morgens **)		

*) Keine besonderen Erscheinungen. **) Tot im Käfig aufgefunden.

Nr. 23. Taube weiß-schwarz-braun gesprenkelt, mit weißem Kopf.

Datum 1919	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
22. X.	41,0	mittags	429,0	5 Pillen Nr. 2
23. X.	40,2	„	—	„
24. X.	39,8	„	—	„
25. X.	40,0	morgens	401,0	„
26. X.	40,5	„	—	„
27. X.	40,0	abends	—	„
28. X.	40,5	morgens	380,0	„
29. X.	40,3	„	—	„
30. X.	40,8	„	—	„
31. X.	40,0	abends	361,0	„

Nr. 23. (Fortsetzung.)

Datum 1919	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
1. XI.	40,5	morgens	—	5 Pillen Nr. 2
3. XI.	39,5	„	326,0	„
4. XI.	40,0	„	—	„
6. XI.	38,6	mittags	326,0	„
7. XI.	39,0	„	—	„
8. XI.	39,9	„	—	„
10. XI.	39,0	morgens	313,0	„
11. XI.	39,5	„	—	„
12. XI.	39,8	mittags	—	„
13. XI.	39,5	„	318,0	„
14. XI.	39,0	„	—	„
15. XI.	39,5	„	—	„
17. XI.	38,0	abends	323,0	„
18. XI.	38,8	„	—	„
20. XI.	39,0	„	—	„
21. XI.	39,5	„	332,0	„
22. XI.	39,0	mittags	—	25 Pillen Nr. 2
24. XI.	39,3	„	332,0	„
25. XI.	39,5	„	—	„
26. XI.	40,0	„	—	„
27. XI.	40,3	morgens	349,0	„
28. XI.	40,5	„	—	„
29. XI.	40,0	„	—	„
1 XII.	40,3	abends	387,0	„
2. XII.	40,5	„	—	„
3. XII.	40,0	„	—	„
4. XII.	40,3	mittags	382,0	„
5. XII.	40,5	nachmittags	—	„
6 XII.	40,3	mittags	—	„
8. XII.	40,0	abends	—	„
9. XII.	40,5	„	407,0	„
10. XII.	40,0	„	—	„
11. XII.	40,2	„	—	„
12. XII.	40,5	„	422,0	„
13. XII.	40,3	mittags	—	„
15. XII.	40,0	abends	—	„
16. XII.	40,9	morgens	420,0	„
17. XII.	41,0	„	—	„
18. XII.	40,6	„	—	„
19. XII.	40,0	abends	433,0	„
20. XII.	40,2	morgens	—	„
23. XII.	40,8	„	412,0	„
24. XII.	—	„	—	keine Pillen
25. XII.	—	„	—	„
26. XII.	—	„	—	„

Nr. 23. (Fortsetzung.)

Datum 1919—20	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
27. XII.	—	morgens	—	keine Pillen
28. XII.	—	„	—	„
29. XII.	41,0	mittags	414,0	25 Pillen Nr. 2
30. XII.	40,8	„	—	„
5. I.	40,3	„	392,0	„
6. I.	38,5	„	390,0	„
7. I.	39,5	„	414,0	keine Pillen
8. I.	38,5	abends	396,0	„
9. I.	39,2	„	391,0	„
10. I.	40,5	morgens	380,0	„
12. I.	40,0	„	364,0	„
13. I.	40,9	abends	364,0	„
14. I.	38,5	„	348,0	„
15. I.	38,5	„	348,0	„
16. I.	39,0	morgens	348,0	„
17. I.	38,2	„	335,0	„
19. I.	38,3	„	325,0	„
20. I.	38,0	„	314,0	„
21. I.	38,8	„	314,0	„
22. I.	38,5	„	305,0	25 Pillen Nr. 2
23. I.	38,6	„	314,0	„
24. I.	38,3	„	320,0	„
26. I.	37,8	„	345,0	„
27. I.	40,0	„	345,0	„
28. I.	39,0	„	332,0	„
29. I.	40,0	„	340,0	„
30. I.	39,2	abends	340,0	„
31. I.	40,0	morgens	344,0	„
2. II.	39,0	„	352,0	„
3. II.	39,5	„	352,0	„
4. II.	40,0	„	35 ,0	„
5. II.	40,0	„	353,0	„
6. II.	40,0	„	358,0	„
7. II.	40,0	„	363,0	„
9. II.	40,2	„	372,0	„
10. II.	40,0	„	372,0	„
11. II.	39,5	„	382,0	„
12. II.	39,5	„	382,0	„
13. II.	40,0	„	382,0	„
14. II.	40,4	„	38 ,0	„
16. II	39,9	„	380,0	„
17. II.	40,0	abends	380,0	„
18. II.	40,2	„	380,0	„
19. II.	39,7	„	380,0	„
20. II.	40,0	„	370,0	„
21. II.	39,8	„	370,0	„

Nr. 23 (Fortsetzung.)

Datum 1920	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
23. II.	40,0	abends	365,0	25 Pillen Nr. 2
24. II.	40,2	„	363,0	„
25. II.	39,5	„	363,0	„
26. II.	39,0	„	363,0	„
27. II.	40,0	„	368,0	„
28. II.	40,1	„	368,0	„
1. III.	39,0	„	350,0	„
2. III.	39,5	„	350,0	„
3. III.	39,8	„	355,0	„
4. III.	39,0	„	352,0	„
5. III.	39,5	„	352,0	„
6. III.	39,3	„	350,0	„
8. III.	39,8	„	350,0	„
9. III.	40,0	„	345,0	„
10. III.	39,5	„	332,0	„
11. III.	40,0	„	335,0	„
12. III.	39,9	„	335,0	„
13. III.	40,2	„	342,0	„
15. III.	39,9	„	355,0	keine Pillen
16. III.	40,0	„	352,0	„
17. III.	40,0	„	341,0	„
18. III.	39,8	morgens	341,0	„
19. III.	39,0	„	334,0	„
20. III.	38,2	„	330,0	„
22. III.	37,8	„	324,0	„
23. III.	37,0	„	324,0 *)	„
	37,2	abends	324,0	„
24. III.	36,5	morgens	322,0	25 Pillen Nr. 2
25. III.	36,0	„	322,0	„
	36,0	abends **)	322,0	

*) Gesträubtes Gefieder. Unsicherer Gang. **) Tier getötet und zu Versuchen über Gewebsatmung verwertet.

Nr. 30. Taube grau-schwarz gesprenkelt.

Datum 1919	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
22. XI.	—	mittags	—	25 Pillen Nr. 1
23. XI.	40,8	morgens	—	„
24. XI.	41,0	mittags	377,0	„
25. XI.	40,5	„	—	„
26. XI.	40,5	„	—	„
27. XI.	41,0	morgens	386,0	„

Nr. 30. (Fortsetzung.)

Datum 1919—20	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
28. XI.	40,8	morgens	—	25 Pillen Nr. 1
29. XI.	41,2	„	—	„
1. XII.	41,0	abends	393,0	„
2. XII.	40,7	„	—	„
3. XII.	41,0	„	—	„
4. XII.	41,5	mittags	376,0	„
5. XII.	41,3	nachmittags	—	„
6. XII.	41,0	mittags	—	„
8. XII.	41,5	abends	—	„
9. XII.	40,3	„	375,0	„
10. XII.	40,3	„	—	„
11. XII.	40,0	„	—	„
12. XII.	40,8	mittags	382,0	„
13. XII.	41,0	„	—	„
15. XII.	40.3	abends	—	„
16. XII.	41,0	morgens	359,0	„
17. XII.	40,8	„	—	„
18. XII.	41,0	„	—	„
19. XII.	40,7	abends	357,0	„
20. XII.	40,5	morgens	—	„
23. XII.	40.0	„	331,0	„
24 XII.	—	—	—	keine Pillen
25 XII.	—	—	—	„
26. XII.	—	—	—	„
27. XII.	—	—	—	„
28. XII.	—	—	—	„
29. XII.	40,0	mittags	331,0	25 Pillen Nr. 1
30. XII.	40,2	„	—	„
5. I.	39,8	„	320,0	„
6. I.	38,0	„	326,0	„
7. I.	39,0	„	344,0	keine Pillen
8. I.	39,3	abends	323,0	„
9. I.	39,8	„	325,0	„
10. I.	40,0	morgens	318,0	„
12. I.	38,3	abends	312,0	„
13. I.	38,0	„	312,0 *)	„
14. I.	36,0	„	305,0	„
15 I.	36,7	„	305,0	„
16 I.	39,5	„	303,0	„
17. I.	37,0	morgens	287,0	„
19. I.	36,8	„	282,0 **)	„
20. I.	36,5	„	270,0	„
21. I.	36,0	„	270,0	„
22. I.	36,0	„	266,0	25 Pillen Nr. 1

*) Gesträubtes Gefieder, sonst keine Besonderheiten. **) Das Tier sitzt zusammengekauert am Boden.

Nr. 30. (Fortsetzung.)

Datum 1920	Temperaturmessung		Körpergewicht in g	Hefepillen
	Im Schnabel gemessen Grad	Tageszeit		
23. I.	35,3	morgens	258,0	25 Pillen Nr. 1
24. I.	37,5	„	265,0 *)	„
26. I.	37,2	„	280,0	„
27. I.	37,0	„	293,0	„
28. I.	37,0	„	305,0	„
29. I.	38,8	„	307,0	„
30. I.	37,5	abends	310,0	„
31. I.	39,7	morgens	305,0	„
2. II.	38,0	„	292,0	„
3. II.	38,2	abends	308,0	„
4. II.	38,0	„	308,0	„
5. II.	38,5	„	295,0	„
6. II.	40,0	„	308,0	„
7. II.	39,0	morgens	304,0	„
9. II.	40,0	„	304,0	„
10. II.	39,5	„	308,0	„
11. II.	40,0	„	323,0	„
12. II.	40,0	„	318,0	„
13. II	40,2	„	313,0	„
14. II.	40,2	„	317,0	„
16. II.	39,0	„	317,0	„
17. II.	39,5	„	317,0	„
18. II.	39,8	„	317,0	„
19. II.	40,0	„	315,0	„
20. II	40,1	„	308,0	„
21. II.	40,0	„	305,0	„
23. II.	40,3	„	305,0	„
24. II.	39,8	„	305,0	„
25. II.	39,0	abends	300,0	„
26. II.	39,0	„	300,0	„
27. II.	39,3	„	308,0	„
28. II.	39,7	morgens	315,0	„
1. III.	38,9	„	330,0	„
2. III.	38,8	„	330,0	„
3. III.	39,0	„	330,0	„
4. III.	38,3	„	324,0	„
5. III.	38,0	„	312,0	„
6. III.	38,0	„	312,0	„
8. III.	38,2	„	295,0	„
9. III.	39,0	„	295,0	„
10. III.	39,2	„	300,0	„
11. III.	40,0	„	300,0	„
12. III.	39,8	„	300,0	„
13. III.	40,2	„	325,0	„
15. III.	40,0	„	330,0	keine Pillen

*) Ganz munter.

Nr. 30. (Fortsetzung.)

Datum 1920	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
16. III.	40,3	morgens	330,0	keine Pillen
17. III.	39,5	„	320,0	„
18. III.	39,2	„	320,0	„
19. III.	40,0	„	308,0	„
20. III.	39,5	„	308,0	„
22. III.	37,5	„	297,0	„
23. III.	37,8	„	288,0 *)	„
24. III.	36,8	„	284,0 **)	25 Pillen Nr. 1
25. III.	38,5	„	284,0	keine Pillen
26. III.	39,2	„	288,0	„
27. III.	38,5	„	300,0	25 Pillen Nr. 1
29. III.	38,8	„	296,0 ***)	„
30. III.	40,6	„	303,0	„
31. III.	40,3	„	297,0	„
1. IV.	40,3	„	300,0	„
3. IV.	40,1	„	313,0	„
4. IV.	39,5	„	—	„
5. IV.	40,0	„	—	„
6. IV.	39,8	„	316,0	„

*) Zittert am ganzen Körper. Unsicherer Gang. **) Wieder munter. ***) Ganz munter.

Nr. 38. Taube, grau mit 2 schwarzen Streifen auf den Flügeln.

Datum 1919	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
22. XI.	—	mittags	—	25 Pillen Nr. 4
23. XI.	40,0	morgens	—	„
24. XI.	40,2	mittags	356,0	„
25. XI.	40,0	„	—	„
26. XI.	40,5	„	—	„
27. XI.	41,0	morgens	340,0	„
28. XI.	41,3	„	—	„
29. XI.	41,0	„	—	„
1. XII.	40,0	abends	360,0	„
2. XII.	40,3	„	—	„
3. XII.	40,0	„	—	„
4. XII.	40,8	mittags	359,0	„
5. XII.	40,5	abends	—	„
6. XII.	41,0	mittags	—	„
8. XII	41,2	abends	—	„
9. XII.	40,8	„	331,0	„
10. XII.	40,5	„	—	„
11. XII.	40,0	„	—	„
12. XII	40,0	„	348,8	„

Nr. 38. (Fortsetzung.)

Datum 1919—1920	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
13. XII.	39,8	mittags	—	25 Pillen Nr. 4
15. XII.	40,2	abends	—	„
16. XII.	41,0	morgens	326,0	„
17. XII.	40,8	„	—	„
18. XII.	40,5	„	—	„
19. XII.	40,0	abends	347,0	„
20. XII.	40,2	morgens	—	„
23. XII.	40,8	„	315,0	„
24. XII.	—	—	—	keine Pillen
25. XII.	—	—	—	„
26. XII.	—	—	—	„
27. XII.	—	—	—	„
28. XII.	—	—	—	„
29. XII.	40,1	abends	282,0	25 Pillen Nr. 4
30. XII.	40,0	mittags	—	„
5. I.	39,8	„	271,0	„
6. I.	39,5	„	282,0	„
7. I.	38,0	abends	302,0	keine Pillen
8. I.	38,2	„	282,0	„
9. I.	39,0	„	285,0	„
10. I.	40,0	morgens	273,0	„
12. I.	39,3	abends	273,0	„
13. I.	39,0	mittags	260,0	„
14. I.	37,0	abends	249,0	„
15. I.	38,0	„	249,0	„
16. I.	38,0	„	244,0	„
17. I	38,5	morgens	244,0	„
19. I.	39,0	„	242,0	„
20. I.	38,2	„	232,0	„
21. I.	37,8	„	232,0	„
22. I.	37,0	„	233,0	25 Pillen Nr. 4
23. I.	39,0	„	227,0	„
24. I.	39,2	„	221,0	„
26. I.	39,5	„	225,0	„
27. I.	39,0	„	248,0	„
28. I.	39,0	„	243,0	„
29. I.	39,5	„	235,0	„
30. I.	39,0	abends	240,0	„
31. I.	40,0	morgens	243,0	„
1. II.	—	„	—	„
2. II.	40,0	„	243,0	„
3. II.	40,0	„	253,0	„
4. II.	40,2	„	264,0	„
5. II.	39,8	„	255,0	„
6. II.	40,0	„	255,0	„

Nr. 38. (Fortsetzung.)

Datum 1920	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
7. II.	40,0	morgens	260,0	25 Pillen Nr. 4
9. II.	39,0	„	260,0	„
10. II.	40,0	„	277,0	„
11. II.	39,5	„	277,0	„
12. II.	39,5	„	277,0	„
13. II.	39,0	„	263,0	„
14. II.	39,0	„	263,0	„
16. II.	39,7	„	263,0	„
17. II.	39,5	„	263,0	„
18. II.	39,8	„	263,0	„
19. II.	39,8	„	270,0	„
20. II.	39,0	„	272,0	„
21. II.	39,8	„	272,0	„
23. II.	39,6	„	276,0	„
24. II.	39,9	„	276,0	„
25. II.	40,0	„	276,0	„
26. II.	39,7	„	276,0	„
27. II.	39,4	„	276,0	„
28. II.	40,0	„	280,0	„
1. III.	39,8	„	280,0	„
2. III.	40,0	„	278,0	„
3. III.	39,7	„	282,0	„
4. III.	39,5	„	267,0	„
5. III.	39,7	„	253,0	„
6. III.	40,0	„	240,0	„
8. III.	39,9	„	231,0	„
9. III.	39,7	„	231,0	„
10. III.	40,0	„	250,0	„
11. III.	39,8	„	250,0	„
12. III.	40,0	„	250,0	„
13. III.	40,3	„	253,0	„
15. III.	39,9	„	257,0	keine Pillen
16. III.	39,5	„	254,0	„
17. III.	39,3	„	248,0	„
18. III.	39,0	„	248,0	„
19. III.	39,5	„	240,0	„
20. III.	39,7	„	232,0	„
22. III.	39,0	„	232,0	„
23. III.	38,4	„	230,0 *)	„
24. III.	38,0	„	224,0	25 Pillen Nr. 4
25. III	37,8	„	240,0	keine Pillen
26. III.	38,0	„	240,0	„
27. III.	38,5	„	240,0	25 Pillen Nr. 4
28. III.	39,2	„	243,0	„

*) Das Tier ist etwas matt.

Nr. 38. (Fortsetzung.)

Datum 1920	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
29. III.	40,0	morgens	247,0	25 Pillen Nr 4
30. III.	40,2	„	260,0	„
31. III.	40,4	„	252,0	„
1. IV.	40,1	„	260,0	„
3. IV.	40,3	„	275,0	„
4. IV.	40,0	„	—	„
5. IV	40,5	„	—	„
6. IV.	40,3	„	273,0	„

Nr. 35. Taube mit schwarzem Gefieder.

Datum 1919	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
22. XI.	—	mittags	—	25 Pillen Nr. 3
23. XI.	41,8	morgens	—	„
24. XI.	42,0	mittags	390,0	„
25. XI.	41,5	„	—	„
26. XI.	41,0	„	—	„
27. XI.	41,3	morgens	375,0	„
28. XI.	41,5	„	—	„
29. XI.	41,0	„	—	„
1. XII.	40,1	abends	360,0	„
2. XII.	40,0	„	—	„
3. XII.	40,2	„	—	„
4. XII.	40,8	mittags	369,0	3 Pillen aus getrockn.
5. XII.	41,0	abends	—	Hefe, entspr. 0,3 g
6. XII.	40,5	mittags	—	„
8. XII	40,8	abends	—	„
9. XII.	41,0	„	—	„
10. XII.	40,5	„	298,0	„
11. XII.	40,2	„	—	„
12. XII	40,0	„	—	„
13. XII.	40,5	mittags	296,0	„
14. XII.	40,2	morgens	—	„
15. XII.	40,0	„	—	„
16. XII.	40,3	„	298,0	„
17. XII.	40,5	„	—	„
18. XII.	40,0	„	—	„
19. XII.	40,8	abends	—	„
20. XII.	40,5	morgens	—	„
23. XII.	40,0	„	265,0	„
24. XII.	—	—	—	keine Pillen
25. XII.	—	—	—	„

Nr. 35. (Fortsetzung.)

Datum 1919—20	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
26. XII.	—	—	—	keine Pillen
27. XII.	—	—	—	„
28. XII.	35,0	—	266,0	6 Pillen aus getrock-
30. XII.	38,0	mittags	—	neter Hefe
5. I.	38,7	„	265,0	„
6. I.	39,2	morgens	276,0	„
7. I.	40,5	mittags	283,0	„
8. I.	40,0	„	275,0	„
9. I.	38,5	abends	308,0	„
10. I.	41,0	morgens	314,0	„
12. I.	41,0	„	312,0	„
13. I.	40,5	abends	312,0	„
14. I.	39,8	„	315,0	„
15. I.	40,0	„	320,0	„
16. I.	41,0	„	326,0	„
17. I.	40,0	morgens	320,0	„
19. I.	41,5	„	314,0	„
20. I.	41,5	„	320,0	„
21. I.	41,0	„	320,0	„
22. I.	40,2	mittags	326,0	„
23. I.	40,0	abends	328,0	„
24. I.	40,0	mittags	328,0	„
26. I.	39,8	„	317,0	„
27. I.	40,0	„	317,0	„
28 I.	40,0	abends	327,0	„
29. I	40,2	„	327,0	„
30. I.	38,8	morgens	330.0	„
31. I.	39,5	„	315,0	„
2. II.	40,0	abends	317,0	„
3. II.	39,5	„	317,0	„
4. II.	39,0	„	323,0	„
5. II.	40,0	„	323,0	„
6. II.	40,0	„	334,0	„
7. II.	39,5	„	334,0	„
9. II.	39,5	„	334,0	„
10. II.	40,0	„	336,0	„
11. II.	39,5	„	336,0	„
12. II.	40,0	morgens	330,0	„
13. II.	40,0	„	330,0	„
14. II.	39,8	„	330,0	„
16. II.	40,0	„	330,0	„
17. II.	40,0	„	330,0	„
18. II.	40,3	„	330,0	„
19. II.	39,5	„	330,0	„
20. II.	39,8	abends	328,0	„
21. II.	40,0	„	328,0	„

Nr. 35. (Fortsetzung.)

Datum 1920	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
23. II.	39,3	abends	328,0	6 Pillen aus getrockneter Hefe
24. II.	39,8	„	328,0	
25. II.	39,8	„	330,0	„
26. II.	39,0	„	330,0	„
27. II.	39,2	„	330,0	„
28. II.	38,8	morgens	330,0	„
1. III.	39,0	„	322,0	„
2. III.	39,2	„	308,0	„
3. III.	39,5	„	308,0	„
4. III.	39,0	„	309,0	„
5. III.	39,7	„	309,0	„
6. III.	40,0	„	300,0	„
8. III.	39,3	„	300,0	„
9. III.	40,0	„	290,0	„
10. III.	39,8	„	285,0	„
11. III.	40,0	„	285,0	„
12. III.	39,7	„	300,0	„
13. III.	40,0	„	310,0	„
15. III.	41,0	„	310,0	„
16. III.	40,2	„	310,0	keine Pillen
17. III.	39,8	„	312,0	„
18. III.	39,5	„	312,0	„
19. III.	39,0	„	303,0	„
20. III.	38,8	„	303,0	„
22. III.	38,0	„	300,0	„
23. III.	38,6	„	293,0	6 Pillen aus getrockneter Hefe
24. III.	38,3	„	293,0	„
25. III.	39,0	„	297,0	„
26. III.	38,8	„	297,0	„
27. III.	38,7	„	297,0	„
28. III.	39,0	„	300,0	„
29. III.	40,0	„	310,0	„
30. III.	40,0	„	320,0	„
31. III.	40,5	„	301,0	„
1. IV.	40,0	„	305,0	„
3. IV.	41,0	„	317,0	„
5. IV.	40,5	„	320,0	„
6. IV.	41,0	„	320,0	„

Nr. 2. Taube mit hellbraunem Gefieder.
Fortsetzung des in Mitteilung 1, S. 295—300 mitgeteilten Versuchsprotokolles.

Datum 1919	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
20. X.	39,5	mittags	296,0	6 Hefepillen Nr. 3
21. X.	40,0	„	291,0	„
22. X.	39,0	morgens	292,0	„
23. X.	39,8	mittags	294,0	„
24. X.	38,6	nachmittags	303,0	„
25. X.	39,0	mittags	—	„
26. X.	39,5	„	300,0	„
27. X.	39,3	abends	—	„
28. X.	40,0	morgens	299,0	„
31. X.	39,3	abends	308,0	„
1. XI.	40,0	morgens	—	„
3. XI.	39,9	„	301,0	„
4. XI.	40,2	„	—	„
6. XI.	39,0	mittags	307,0	„
7. XI.	40,0	„	—	„
8 XI.	40,2	„	—	„
10. XI.	40,3	morgens	301,0	„
11. XI.	40,0	„	—	„
12. XI.	39,2	mittags	—	„
13. XI.	39,0	„	302,0	„
14. XI.	39,5	„	—	„
15. XI.	39,3	„	—	„
17. XI.	39,0	abends	307,0	„
18. XI.	39,5	„	—	„
20. XI.	39,5	„	—	„
21. XI.	39,7	„	323,0	„
22. XI.	39,5	mittags	—	25 Hefepillen Nr. 3
24. XI.	40,0	„	327,0	„
25. XI.	40,2	„	—	„
26. XI.	41,0	„	—	„
27. XI.	41,5	morgens	342,0	„
28. XI.	41,3	„	—	„
29. XI.	41,7	„	—	„
1. XII.	41,4	abends	381,0	„
2. XII.	41,0	„	—	„
3. XII.	41,3	„	—	„
4. XII.	41,2	mittags	383,0	„
5. XII.	41,0	nachmittags	—	„
6. XII.	40,8	mittags	—	„
7. XII.	40,9	morgens	—	„
8. XII.	41,2	abends	—	„
9. XII.	40,5	„	409,0	„
10. XII.	40,0	„	—	„
11. XII.	39,8	„	—	„
12. XII.	41,0	mittags	431,0	„

Nr. 2. (Fortsetzung.)

Datum 1919—1920	Temperaturmessung: Im Schnabel gemessen Grad	Temperaturmessung: Tageszeit	Körpergewicht in g	Hefepillen
13. XII.	40,5	mittags	—	25 Hefepillen Nr. 3
15 XII.	40,8	abends	—	„
16. XII.	41,3	morgens	413,0	„
17. XII.	41,2	„	—	„
18. XII.	41,0	„	—	„
19. XII.	40,8	abends	390,0 *)	„
20. XII.	41,0	morgens	—	„
22. XII.	41,3	„	—	„
23. XII.	41,5	„	334,0	„
24. XII.	—	„	—	keine Pillen
25. XII.	—	„	—	„
26. XII.	—	„	—	„
27. XII.	—	„	—	„
28. XII.	40,0	„	317,0	6 Pillen Nr. 3
30. XII.	40,3	mittags	—	„
5. I.	36,0	„	244,0 **)	„
6. I.	35,9	morgens	236,0 ***)	„

*) Starke Beläge im Hals. **) Noch ganz munter. ***) Am Abend tot im Käfig vorgefunden. Das Tier war im ganzen 332 Tage im Versuch gewesen.

Über den Einfluß der Reizung des Gehirnes (Oblongata) mittels Wechselströme auf das herzhemmende und vasomotorische Zentrum sowie auf die Atmung [1].

Von

Prof. Dr. G. Bikeles † und Dr. L. Zbyszewski.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität in Lemberg [Vorstand Hofrat Prof. Dr. A. Beck].)

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. August 1918.)

Die Verwendung von Wechselströmen als Hirnreizung, und zwar ohne vorausgegangene blutige Operation, nahm zuerst Prévost vor.

Prévost wie seine Schüler beschäftigte dabei einzig die Frage einer experimentell zu erzeugenden Epilepsie beim Tier, und Prévost meinte durch eine Hirnreizung mittels Wechselströme bei Anlegung einer Elektrode an den harten Gaumen, der anderen Elektrode an den Nacken, beim Hund und Kaninchen einen typischen, mit dem klinischen Bilde beim Menschen vollständig identischen epileptischen Anfall erzeugen zu können.

Einer von uns [Bikeles[2]] führte zahlreiche Hirnreizungen mittels Wechselströmen beim Hund und Kaninchen, ganz nach dem Vorgehen von Prévost aus, konnte aber die Äußerung von Prévost über die vollständige Identität des in derartigen Versuchen erzeugten Anfalls mit dem bekannten Bild des epileptischen Anfalles nicht bestätigen.

Im Beginn der Reizung stellt sich wohl ein höchstgradiger Strecktonus des Rumpfes und der Extremitäten ein, derselbe entfaltet sich jedoch — abweichend vom momentanen und brüsken Auftreten des tonischen Stadiums des epileptischen Anfalls beim Menschen — sukzessive und ziemlich langsam.

Bei länger dauernder Reizung hört der tonische Krampf schon im Laufe der Reizung auf, und zwar ganz allmählich. Hierauf stellen sich meist klonische Krämpfe ein, die aber — wiederum im Gegensatz zur klassischen Epilepsie — nicht unmittelbar dem tonischen Stadium folgen, sondern erst nach geringeren oder größeren Pausen; manchmal traten die klonischen Krämpfe sogar erst nach Einstellung der Reizung ein.

Kann man aber auch die Verwendung von Wechselströmen als

[1]) Diese wie die folgende Arbeit gingen der Redaktion bereits am 15. VIII. 1918 zu, jedoch fehlten die Figuren und einige Aufklärungen über den Text. Durch die Revolution war dann lange die Verbindung unterbrochen, Briefe und Klischees gingen später verloren, so daß von den Autoren lange keine Nachrichten einliefen. Auf eine Anfrage teilte uns schließlich Prof. Beck mit, daß Prof. Bikeles einer mörderischen Kugel bei einem Straßenkampf zum Opfer gefallen ist. Da die Figuren erst vor kurzem eintrafen, hat sich die Veröffentlichung bedauerlicherweise so lange verzögert. April 1920.

[2]) Neurol. Zentralbl. 1916, Nr. 8.

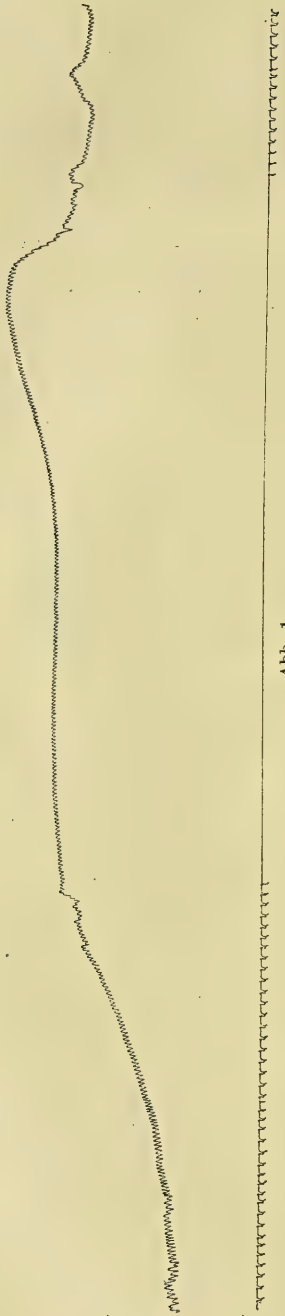

Abb. 1.

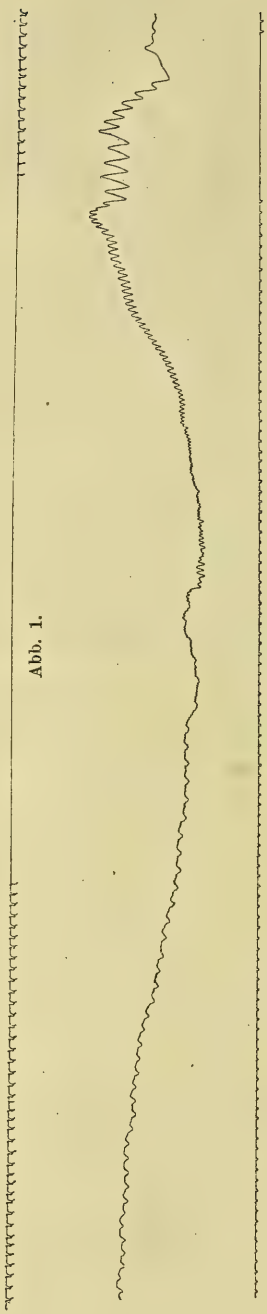

Abb. 2.

Abb. 1 und 2 auf $^1/_3$ verkleinert. Von rechts nach links zu lesen.

Hirnreizung nicht als Mittel zur experimentellen Erzeugung eines klassischen epileptischen Anfalles ansehen, so verdient dieselbe jedoch zur Beantwortung so mancher physiologisch-neurologischer Fragen die größte Beachtung. Abgesehen davon, daß dieselbe jedenfalls einiges Licht über die Pathogenese des epileptischen Anfalles gewähren kann, ist mit besonderem Nachdruck die Verwendbarkeit von Wechselströmen als eine der stärksten Reizarten für das Zentralnervensystem und deshalb auch von der Oberfläche des Körpers, ohne vorangegangenen Eingriff, sich äußerst wirksam zeigend, zu empfehlen.

In vorliegender Arbeit beschäftigt uns die Frage, welchen Einfluß derartige Hirnreizungen mittels Wechselströmen auf das herzhemmende resp. vasomotorische Zentrum wie auf die Atmung ausüben. Um den Einfluß auf das vasomotorische Zentrum besser studieren zu können, wurde in manchen Versuchen die Reizung nach Durchschneidung beider Nervi vagi vorgenommen.

Als Quelle für die angewandten Wechselströme benützten wir die Zuleitung der elektrischen Stadtzentrale. Zwischen Tier und Elektrizitätsquelle war ein Stöpselrheostat und ein Weston-Milliampèremeter für Wechselströme, eingerichtet zur Messung von Intensitäten bis 75 MA., eingeschaltet.

Bei allen diesen Versuchen befand sich die eine Elektrode am Nacken, die andere (knopfartige schmälere) am Gaumen.

Der Blutdruck wurde mittels des Ludwigschen Kymographion registriert.

Die Atmung wurde nach stattgehabter Tracheotomie vermittels Flaschenvorrichtung und Mareyscher Kapsel registriert.

Zur Verwendung kamen Hunde und Kaninchen[1]).

Die erhaltenen Resultate veranschaulichen, was den Kreislauf anbelangt die beigefügte Tabelle, betreffend die Atmung aber, die zusammengestellten Versuchsprotokolle. (S. 160.)

Über den Einfluß auf den Kreislauf beansprucht in der Tabelle vor allem die Rubrik „anfängliche vollständige Hemmung" eine nähere Auseinandersetzung.

Vor dem Erscheinen gewöhnlicher typischer Vaguspulse kam überaus häufig, sowohl bei Hunden wie bei Kaninchen, bei starken und mittelstarken Strömen — bei individueller Verschiedenheit — eine allmählich abfallende Kurve ohne jede Andeutung von Pulsen zum Vorschein als Ausdruck einer länger andauernden Hemmung der Herztätigkeit (Abb. 1 und 2).

Nur bei einem Hund (Tab., Versuch 4) und bei einem Kaninchen (Tab., Versuch 2) blieb diese Hemmung bei allen Reizungen aus, und es erfolgte jedesmal alsbaldige Blutdrucksteigerung mit gewöhnlichen Vaguspulsen. Manchmal ging dieser Hemmung eine sehr kurz dauernde Spur einer Blutdrucksteigerung voraus. Immer aber war die Hemmung eine anfängliche, d. h. dieselbe erfolgte niemals in der Mitte oder gegen Ende der Reizung, sondern in Beginn derselben, und wenn die Reizung etwas länger andauerte, wie es bei unseren Versuchen fast immer der Fall war, hörte dieselbe noch im Laufe der Reizung auf.

Vorgenommene Messungen sowohl der Zeitdauer dieser Hemmung als auch des dabei erfolgten Absinkens des Blutdruckes stellen sich folgendermaßen dar:

Hund:

		Dauer d. Hemmung in Sekunden	Abfall des Blutdruckes von mm Hg	auf mm Hg
Vers. I.	Reizung 75 MA.	9	196	136
	Reizung 1000 Ohm.	12	150	96
Vers. II.	Reizung 65 MA.	2,5	156	90
Vers. III.	Reizung 60 MA.	21	130	22
Vers. IV.	Reizung 65 MA.	8	204	116
	Reizung 1000 Ohm	8	186	116

[1]) Wegen ungewöhnlicher Verhältnisse infolge der Nähe des Kriegsschauplatzes in den Jahren 1916/17 war die Beschaffung der Versuchstiere, besonders von Hunden mit großen Schwierigkeiten verbunden. Die Arbeit wurde abgeschlossen Ende des Jahres 1917 und wurde im März 1918 an die Redaktion abgesandt, kam aber (wie wir im Juni 1918 erfuhren) in Verlust.

Tabelle I. Einfluß von Hirnreizung (Oblongata) mittels Wechselströme auf den Kreislauf

1. Hund.

Zahl	Vagus erhalten	Vagus durchschnitten	Reizdauer in Sek.	Milliampère	Anfängliche vollständige Hemmung der Herzaktion (Blutdrucksenkung)	Sofortige Blutdrucksteigerung	Nachträgliche Vaguspulse	Nachträgliches tiefes Sinken d. Blutdruckes	Anmerkung
1	+	—	30—60	72—75 u. darüber	+ (4 Reizungen)	—	+	—	
2a	+	—	60	1200 Ohm (über 75)	—	+ (1 Reizung)	—	—	Eine Reizung, ebenfall b. 1200 Ohm, verursach
2b	+	—	60	65	+ (1 Reizung)	—	+	—	bei geringfügigen Herz kontraktionen sofort
3	+	—	60	60	+ (1 Reizung)	—	+	—	ge schwache Steige rung des Blutdruckes
4	+	—	60	40—75	—	+ (6 Reizung.)	+	—	Bei 5 Reizungen bedeu tende Steigerung, be der letzten schwache
5a	+	—	30	weniger als 5—25	—	+ (9 Reizung.)	—	—	Eine Reizung bei 33 MA ähnlich wie die in Be merkung, Versuch 1, 2
5b		—	30	46 und 60	+ (2 Reizungen)	—	+	—	
6a	+	—	15—25	50	—	+ (1 Reizung)		—	*) In beiden Versuchen wurden die Nn. vag erst nach vorausgegan genen Reizung. durch schnitten, und die hier notierte Senkung führ te bereits zur Agonie, daher an sich nicht überreizend, jedoch Kurve ganz analog wie bei Versuch 7.
6b		—		65 und 75	+ (2 Reizungen)	—	+	—	
7	—	+	60	45 bis über 75	—	+ (6 Reizung.)	—	+	
8	—	+	60	61	—	+ (1 Reizung)	—	+*)	
9	—	+	60	75	—	+ (1 Reizung)	—	+*)	
10	—	+	15	73—75 u. 500 Ohm	—	+ (3 Reizung.)	—	+	Bei 73 u. 75 Senkung, nur auffallend steil, aber nicht unter dem Blut druck vor der Reizung.

2. Kaninchen.

1	+	—	20	72 bis über 75	+ (2 Reizungen)	—	+	—	
2	+	—	15	30—72 und 500, sogar 200 Ohm	—	+ (in allen 5 Reizungen)	+ (nur in 3 Reizungen)	—	
3	+	—	15	65	+ (1 Reizung)	—	+ (ev. Verlangsamung d. Herzaktion hört bald auf)	Sinken infolge der Agonie?	
4a	+	—	15	61,5	—	+ (1 Reizung)	+	—	
4b	+	—	15	+ 75, dann 700, 500 u. 200 Ohm	+ (4 Reizungen)	—	+	Sehr spät nach der Reizung, auffallendes Sinken des Blutdruckes	
5	+	—	20 u. 15	38—54	+ (3 Reizungen)	—	+ (Verlangsamung der Herzaktion und mäßige Vaguspulse)	—	

Kaninchen:

		Dauer d. Hemmung in Sekunden	Abfall des Blutdruckes von mm Hg	auf mm Hg
Vers. I.	Reizung 72 MA.	20	138	59
	Reizung 800 Ohm	20	110	50
Vers. III.	Reizung 65 MA.	7,5	122	83
	Reizung 75 MA.	14	72	35
Vers. IV.	Reizung über 75 MA.	3,5	98	78
	Reizung 700 Ohm	3	76	65
	Reizung 500 Ohm	4	106	71
	Reizung 200 Ohm	6	102	60
Vers. V.	Reizung 38 MA.	10	174	86
	Reizung 45 MA.	7	134	88
	Reizung 54 MA.	6,5	120	90

Aus obigem ist ersichtlich, daß die vollständige Hemmung nur ausnahmsweise bis zu 20 Sekunden andauert; meistens hält dieselbe bedeutend weniger lang an. Bemerkenswert ist, daß bei manchen Versuchstieren die Dauer der Hemmung nur um ein geringes schwankt und daß bei diesen Versuchstieren das erfolgte Absinken des Blutdruckes auch bei mehreren Reizungen auf ungefähr gleichem Niveau sich bewegt, obwohl die angewandte Stromintensität eine verschiedene war.

Der Umstand, daß die vollständige Hemmung der Herzaktion bei Reizung mittels Wechselströmen nur von kurzer Dauer ist, wirft zugleich einiges Licht auf das Verhalten des bei diesen Reizungen regelmäßig einsetzenden Extensionstonus, welches letzteres Phänomen ebenfalls — wie bereits erwähnt — im Beginn der Reizung zum Vorschein kommt und noch im Verlaufe der Reizung schwindet. Die Dauer des Strecktonus ist zwar nicht identisch mit der Dauer der Hemmung der Herzaktion, aber beide Erscheinungen als Ausdruck einer starken Reizung der entsprechenden Zentra sind anfängliche, d. h. im Beginn der Reizung auftretende und nicht bis Schluß der etwas länger dauernden Reizung anhaltende. Gerade die kurze Zeit, durch die die komplette Hemmung in diesen Versuchen anhält, welche wie bereits erwähnt nur ausnahmsweise 20 bei weitem, überwiegend aber nur wenige Sekunden dauerte, spricht dafür, daß diese „anfänglichen" Charakter zeigende Hemmung, keineswegs einer Erschöpfung des peripheren Apparates (wie es bei etwaigen Reizungen des peripheren Vagusstumpfes der Fall ist[1])), zuzuschreiben ist; vielmehr ist das Aufhören sowohl der Herzhemmung wie des Extensionstonus im Verlaufe der Reizung dadurch bedingt, das die Reizwirkung auf die Zentra gerade im Beginn am wirksamsten ist.

Um die Wirkung dieser Reizart auf das vasomotorische Zentrum ohne Interferrenz des herzhemmenden Zentrums beobachten zu können, wurden bei vier Hunden die Nn. vagi durchschnitten. Bei einem Hunde (Tabelle, Versuchsprotokoll 7) wurde die Druchschneidung der Nn. vagi von vornherein, d. i. vor den überhaupt stattgehabten Reizungen, vorgenommen.

Bei den hierauf vorgenommenen Reizungen zeigte sich nun folgendes Verhalten:

[1]) Von dem in der Regel ganz frappanten Unterschied überzeugten wir uns durch Ausführung entsprechender Versuche.

Im Beginn der Reizung erfolgte rasch das Maximum der Blutdrucksteigerung, um aber bald im weiteren Verlaufe der Reizung mehr oder weniger, wenn auch mäßig, abzunehmen, während gegen Ende, seltener beim Aufhören der Reizung ein weiteres sehr auffallendes tiefes Absinken des Blutdruckes sich einstellte, wobei das Minimum nach Ablauf von 10 bis etwa 30 Sekunden nach Aufhören der Reizung erreicht wurde (Abb. 3 und 4).

Im speziellen stellt sich das Ergebnis folgendermaßen dar:

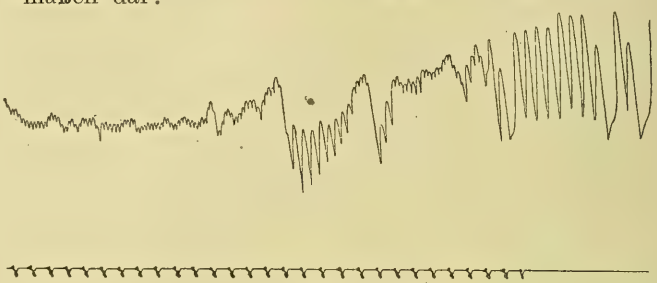

Abb. 4.

Abb. 3 und 4 auf $^1/_3$ verkleinert. Von rechts nach links zu lesen.

Abb. 3.

Reizung bei 68 MA. von $\frac{244}{238}$ mm Hg auf $\frac{80}{70}$ mm Hg [erreicht nach 20 Sekunden nach Aufhören der Reizung].

Reizung bei 66 MA. Sinken von $\frac{216}{204}$ mm Hg auf 130 mm Hg [nach 10 Sekunden nach Aufhören der Reizung].

Reizung bei 71 MA. Sinken von $\frac{216}{196}$ mm Hg auf 50 (46) mm Hg [nach 25 (35) Sekunden nach Aufhören der Reizung].

Reizung bei 1000 Ohm. Sinken von $\frac{190}{168}$ mm Hg auf 56 mm Hg [nach 32 Sekunden nach Aufhören der Reizung].

Reizung bei 1000 Ohm. Sinken von $\frac{174}{170}$ mm Hg auf $\frac{64}{56}$ mm Hg [nach 20 Sekunden nach Aufhören der Reizung].

Bei den übrigen Hunden wurden Reizversuche zunächst bei intakten Nn. vagi und erst hierauf deren Durchschneidung vorgenommen. Bei einem derselben

(Tabelle, Versuchsprotokoll 10) wurden drei Reizungen bei durchschnittenen Nn. vagi ausgeführt mit folgendem Ergebnis:
Reizung bei 73 MA. Steiler Abfall von 270 mm Hg auf 180 mm Hg [in 6 Sekunden nach der Reizung].
Reizung bei 1000 Ohm. Steiler Abfall von 276 auf 180 mm Hg [in 7 Sekunden nach Aufhören der Reizung].
Reizung bei 500 Ohm. Sinken von 264 auf 56 mm Hg.

Bei zwei Hunden konnte nach Durchschneidung der Nn. vagi nur je eine Reizung vorgenommen werden, da das tiefe Absinken des Blutdruckes (vielleicht auch eine Erschöpfung wegen mehrerer vorangegangener Reizungen) die Agonie des Tieres herbeiführte (Tabelle, Versuchsprotokoll 8 und 9).

Ist somit das tiefe Absinken bei den letzten zwei Hunden nicht eindeutig, so scheint uns jedoch die Gestalt der Kurve wie besonders der Umstand, daß vor dieser letzten zur Agonie führenden Reizung der Blutdruck sich nicht wesentlich alteriert zeigte, zur Annahme zu berechtigen, daß der bedeutende Abfall des Blutdruckes nach dieser letzten Reizung weniger auf eine Schwäche der Herzaktion als vielmehr auf eine Lähmung des Vasomotorenzentrums in der Oblongata zurückzuführen ist.

Bei Hunden mit intakten Nn. vagi bot sich uns keine derartige Beobachtung dar. Nur bei einem Kaninchen (Tabelle, Versuchsprotokoll 4) mit erhaltenen Nn. vagi zeigte sich ein ähnliches jedoch nicht ganz identisches Verhalten:
Reizung bei 61,5 MA. Sinken von $\frac{160}{134}$ mm Hg auf $\frac{64}{56}$ mm Hg [in 32 Sekunden nach Aufhören der Reizung.
Reizung bei über 75 MA. Sinken von $\frac{128}{102}$ mm Hg auf 45 mm Hg [in 30 Sekunden. nach Aufhören der Reizung].
Reizung bei über 75 MA. Sinken von $\frac{124}{116}$ mm Hg auf 40 mm Hg [in 27 Sekunden nach Aufhören der Reizung].
Reizung bei 700 Ohm. Sinken von $\frac{115}{104}$ mm Hg auf 42 mm Hg [in 26 Sekunden nach Aufhören der Reizung].
Reizung bei 500 Onm. Sinken von 106 mm Hg auf $\frac{42}{38}$ mm Hg [in 25 Sekunden nach Aufhören der Reizung].

Bei diesem Kaninchen jedoch erfolgte das Absinken des Blutdruckes durchgehend erst nach Aufhören der Reizung, und es zeigte sich manchmal unmittelbar nach Unterbrechung der Reizung noch eine weitere Steigerung des Blutdruckes, der erst dann das Abfallen nachfolgte. Nach diesem auffallenden Sinken stellte sich allmählich

jedesmal wiederum ein für dieses Tier normaler Blutdruck ein, von ungefähr über 100 mm Hg.

Dieses ungemein tiefe Absinken des Blutdruckes (bei Hunden nach durchschnittenen Nn. vagi, bei einem Kaninchen auch bei intakten Nn. vagi) kann nur als vorübergehende komplette Erschöpfung des vasomotorischen Zentrums in der Oblongata infolge der starken Reizung gedeutet werden. Denn der restierende Blutdruck von über 50 mm Hg ist eigentlich speziell, beim Hund, ein solcher, der auch nach Ausschaltung der Oblongata fast verbleibt, als Effekt der vasomotorischen Zentra des Rückenmarks oder des Rückenmarkstonus für die Vasoconstrictoren[1]).

Ein Analogon zu dieser Erschöpfbarkeit des vasomotorischen Zentrums beobachteten wir im Laufe dieser Untersuchungen auch bezüglich des herzhemmenden Zentrums. In manchen Versuchen nämlich erfolgte beim Hund bei intakten Nn. vagi — nach kompletter Hemmung mit darauffolgenden Vaguspulsen — nicht lange nach Aufhören der Reizung eine hochgradige Beschleunigung der Herzaktion, wobei die Kurve vorübergehend das Bild einer Vaguslähmung zeigte.

Zum vasomotorischen Zentrum zurückkehrend müssen wir nun auf Grund obiger Konstatierungen die gangbare Lehre, welche lautet, daß „das vasomotorische Zentrum fast unermüdbar sei", so generell ausgedrückt, als unbegründet betrachten. Höchstens kann man sagen, daß zur Erhaltung des gewöhnlichen Tonus das vasomotorische Oblongatazentrum sich unerschöpfbar zeigt.

---

[1]) Nach Abschluß dieser Arbeit führten wir noch zwei ergänzende Versuche an Hunden aus. Zunächst wurde bei denselben Hirn- (Oblongata-) Reizungen bei erhaltenen, nachher bei durchschnittenen Nn. vagi vorgenommen. Bei beiden Hunden verursachte die Reizung bei einer Intensität von 37, 45 und 59 MA. keine Erscheinung einer etwaigen Erschöpfung des vasomotorischen Zentrums; stärkere Ströme wandten wir vor der Vagusdurchschneidung nicht an, um nicht das so schwer erhaltbare Tier zu verlieren. Nach Durchschneidung beider Nn. vagi erfolgte bei einem Hund erst bei 500 Ohm (Milliamperemeter ausgeschaltet) ein Absinken von 260 auf 68 mm Hg und nach einer Pause mit Wiederansteigen des Blutdruckes, bei abermaliger Reizung bei 500 Ohm erneuerter Abfall von 216 auf 69 mm Hg; beim zweiten Hund erfolgte nach Durchschneidung beider Nn. vagi sogar erst bei gänzlicher Ausschaltung jedes Widerstandes, ein Absinken von 216 auf 76 mm Hg und nach einer Pause mit Wiederzunahme des Blutdruckes auf abermalige Reizung (Ohm = Null) ein Abfall von 160 auf 60 mm Hg. Aus obigem folgt also, daß die Erschöpfbarkeit des vasomotorischen Oblongatazentrums beim Hund bedeutende individuelle Verschiedenheiten aufweist. Ob die Durchschneidung der Nn. vagi beim Hund irgendeinen fördernden Einfluß auf das Phänomen der Erschöpfbarkeit des vasomotorischen Zentrums hat, läßt sich nicht mit irgendwelcher Bestimmtheit aussagen, da die angewandten Stromintensitäten bei erhaltenen und durchschnittenen Nn. vagi nicht dieselben waren.

Zusammenstellung des in den einzelnen Versuchen beobachteten Einflusses auf die Atmung bei Reizung mittels Wechselströme.

A. Kaninchen.

Versuch	Ohm	Milli-ampère	Reiz-dauer Sek.	Verlang-samung der Atmung	Hemmung der Atmung: anfängliche	Hemmung der Atmung: während der Reizung	Hemmung der Atmung: Reizung überdauernd
I[1])	12000	5	30				
	11000	10—12	30	—	—	+	—
	10000	13	30				
	8000	15	30				
	6000	18	30	—	—	—	+
II[2])	22000	ohne Ausschlag des Ampèremeters	30	+	—	—	—
	20000		30	+ mäßig			
	18000	2	30	—	+ erste Hälfte	—	—
	16000						
	14000	2—4	30				
	12000	7—8	30	—	—	+	—
	10000	10—11	30				
	8000	13	30	—	—	—	+
III[3])	22000	ohne	30	—	+ kurz-dauernd	—	—
	20000	Ausschlag	30				
	17000	5	30	+ seicht	—	—	—
	15000	6—7	30	—	+	—	—
	12000	8—9	30				
	10000	9—10	30				
	8000	14	30	—	—	+	—
	6000	16	30				
	6000	16	30				
	4000	23	30	—	—	—	+

[1]) Bei 5,13 und mehr bei 10—12 MA. finden sich Spuren einer sehr seichten und seltenen Atmung während der Hemmungsdauer. Nach Wiederkehr der Atmung ist dieselbe von gewöhnlichem Typus.

[2]) Verlangsamung der Atmung bei 22,000 und 20 000 Ohm betraf die erste Häfte der Reizdauer. Nach Hemmung bei 18 000 und 16 000 Ohm verlangsamte Atmung, die Reizung sogar überdauernd; während gerade bei den stärkeren Strömen nach Aufhören der Hemmung sogleich ein gewöhnlicher Atmungstypus sich einstellt.

[3]) Während der Reizdauer seichte Atmung auch bei 22 000 Ohm nach Hemmung; bei 5 und 6—7 MA. folgt während der Reizdauer der kompletten Hemmung eine seichte, etwas unregelmäßige Atmung resp. eine unvollständige Hemmung. Bei stärkeren Strömen wird die Wiederkehr der Atmung durch einige tiefere Atemzüge eingeleitet, nur bei 16 MA. die mäßig tiefere Atmung von längerer Dauer.

A. Kaninchen (Fortsetzung).

Versuch	Ohm	Milli-ampère	Reiz-dauer Sek.	Verlangsamung der Atmung	Hemmung der Atmung: anfängliche	während der Reizung	Reizung überdauernd
IV[1])	22000	ohne Ausschlag	30	+ und unregelmäßig	fast gehemmt	—	—
	20000		30				
	18000	4—5	30	—	—	+	—
	18000						
V[2])	20000	ohne Ausschlag	30	—	—	—	—
	17000	3—4	30				
	14000	6—7	30	—	+	—	—
VI[3])	18000	6—7	30	—	—	+	—

B. Hund.

Versuch	Ohm	Milli-ampère	Reiz-dnuer Sek.	Verlangsamung der Atmung	Hemmung der Atmung: anfängliche	während der Reizung	Reisung überdauernd
I[4])	20000	ohne Ausschl.	30	—	—	—	—
	17000	6—7	30				
	15000	8	30				
	13000	8	30	+	—	—	—
	10000	9	30				
	7000	15	30				
	5000	20	30				
	4000	25	30	Vergleiche anschließende Bemerkung.			
	3000	33	30				
	2000	46	30	—	—	+	—
	1500	60	30	—	—	—	+
IIa[5])	1200	65	25	—	—	+	—
	1000	75	15	—	—	—	+

[1]) Bei 4—5 MA. bei erster Reizung vor Schluß zwei Atemzüge, hingegen nach Aufhören der Reizung gerade da Atmung unterbrochen, während dieselbe nach der nächsten Reizung (und derselben Stromstärke) sich regelmäßig abspielt.

[2]) Bei 20 000 Ohm Verlangsamung nur in Beginn der Reizung; bei 3—4 MA. Atmung verlangsamt und seicht im Beginn und gegen Ende, bei 6—7 MA. nach Hemmung während der Reizung Atmung unregelmäßig, etwas verlangsamt und seicht, nachher Atmung ohne Störung.

[3]) Nach Aufhören der Reizung sogleich gewöhnliche Atmung.

[4]) Von 6—7 bis 9 MA. Verstärkung der Atmung besonders im Beginn der der Reizung mit einer Dauer parallel der Steigerung der Stromintensität. Von 15 bis 33 MA. nach anfänglicher Beschleunigung progressive Hemmung Nach Aufhören der Reizung (nicht konstant) Atmung vertieft.

[5]) ad a) Atmung nach Hemmung vertieft und beschleunigt.

B. Hund (Fortsetzung).

Versuch	Ohm	Milli-ampère	Reiz-dauer Sek.	Verlang-samung der Atmung	Hemmung der Atmung		
					anfängliche	während der Reizung	Reizung überdauernd
IIb[1])	nach Ausschaltung bei der Nn. vagi.						
	1200	73	15	—	+	—	—
	1000	über	15	—	—	—	+
	500	75					

Zu bemerken ist, daß die Atmungshemmung in allen obigen Versuchen entweder ungefähr in der Mitte zwischen Ex- und Inspirium oder ziemlich nahe der Kuppe des Exspiriums erfolgte. Manchmal hat es den Anschein, daß das Stadium der Atmung, in dem der Reiz einsetzte, dabei eine Rolle spiele, jedoch beim Gegeneinanderhalten einer größeren Versuchszahl ließ sich dafür gar keine Regel ausfindig machen.

Während wir bezüglich der im vorigen erörterten Erscheinungen seitens des Kreislaufs nicht zögern, dieselben einer Reizung bzw. Erschöpfung der entsprechenden Oblongatazentra zuzuschreiben, müssen wir uns bezüglich der Atmungshemmung Reserve auferlegen. In Anbetracht nämlich der Tatsache, daß die Reizung so mancher Hirnnerven eine Hemmung der Atmung herbeiführt, kann man — selbst bei direkter elektrischer Reizung der Oblongata — nie bestimmt wissen, ob die dabei beobachtete Hemmung die Folge einer Reizung des Zentrums oder nur zentripetaler Bahnen sei. Wir wollen hier nur auf folgende Parallele zwischen dem Eintreten einer Atmungshemmung und dem Einsetzen des bereits mehrfach erwähnten Extensionstonus bei Reizungen mittels Wechselströmen die Aufmerksamkeit lenken. Hemmung der Atmung erfolgt beim Kaninchen schon bei Strömen von sehr geringfügiger Intensität, und zwar zeigt sich teilweise (anfängliche) Hemmung schon bei einer so schwachen Stromstärke, bei welchem das Ampèremeter gar keinen Ausschlag gab; Hemmung wiederum während der ganzen Reizdauer erfolgt eventuell schon bei 2—5 MA. Bezüglich des Auftretens des Extensionstonus zeigte sich bei Kaninchen, bei denen mit sehr schwachen Strömen gereizt wurde, daß in der Regel ebenfalls schon geringfügige Stromintensitäten hinreichen, und zwar erfolgt bei 3—5 MA. ein ausgeprägter Extensionstonus; bei 20,000 Ohm (Ampèremeter ohne Ausschlag) zeigte sich eine merkliche Andeutung desselben.

[1]) ad b) Bei 73 MA. nach Hemmung während der Reizung Atmung sehr seicht und frequent, dieselbe bleibt frequent auch nach Aufhören der Reizung. Bei Strömen über 75 MA. ist dagegen nach Hemmung deutlich verlangsamt.

Diese beiden Phänomene (von denen der Extensionstonus einer Reizung der Oblongata resp. eines entsprechenden Zentrums zuzuschreiben ist) gemeinschaftliche und ganz analoge überaus leichte Auslösbarkeit schon bei minimalem Strome, wie das nicht seltene Vorkommen von Atmungshemmung nur im Beginne der Reizung, dürfte doch vielleicht zugunsten der Annahme sprechen, daß es sich bei diesen Atmungshemmungen auch um Folgen einer Einwirkung auf das Atmungszentrum handle.

Anhang betreffend die Verwendung von Gleichstrom und dessen Einfluß auf die Atmung.

Im Anschluß an die beschriebenen Versuche interessierte uns die Frage, ob tonisch-klonische Krämpfe auch bei Reizung mittels gleichgerichteter Ströme und zwar bei gleichartiger Applikation der Elektroden wie in den vorigen Versuchen eintreten. — Diese Versuche wurden nur an Kaninchen ausgeführt. Bei denselben wurde auch der Einfluß auf die Atmung beobachtet.

Als Stromquelle diente uns hier der durch einen rotierenden Transformator gelieferte, aus dem städtischen Wechselstrom umgewandelte Gleichstrom. — Es zeigte sich nun, daß bei Anwendung desselben ein Extensionstonus sich hier und da präsentiert, aber keine irgendwie regelmäßige Erscheinung ist. So zeigte sich der Extensionstonus in zwei Versuchen erst bei 100 MA. In einem Versuch trat ein exquisiter Extensionstonus bei etwa 52 MA., bei einem anderen bei 60 MA. auf, während bei weiterer Steigerung der Stromintensität kein Extensionstonus mehr bei neuerlichen Reizungen zum Vorschein kam. Vereinzelte klonische Zuckungen an den Pfoten kamen bei Strömen von 15, 20, 30 MA. zum Vorschein; bei etwa 60 MA. (seltener bei 40 MA.) kam es zu anhaltenden durch die ganze Reizdauer sich wiederholenden klonischen Zuckungen, jedoch waren auch diese klonischen Krämpfe nicht konstant und dieselben fehlten evtl. sogar bei 100 MA. — Klonische Zuckungen an den Pfoten nach Aufhören der Reizung wurden bei Stromintensitäten von 80—100 MA. beobachtet.

Den Einfluß der Reizung mittels Gleichstroms auf die Atmung zeigt in den einzelnen Versuchen die nachfolgende Zusammenstellung:

Versuch 1.

Milliampère	Reizdauer Sek.	Verlangsamung der Atmung	Hemmung der Atmung		
			anfängliche	während der Reizung	Reizung überdauernd
53	30	—	—	+	—
5	30				
10	30	+	—	—	—
15	20				
20	20	+	—	—	—
25	20	—	+	—	—
30	20				
40	20				
50	20				
60	20	—	—	+	—
70	20				
80	20				
90	20				
100	20				
100	20	—	—	—	+

Bei 5—15 MA. Änderung der Atmung (unregelmäßig seicht) nur in Beginn. Bei 20 MA. hält seichte etwas verlangsamte Atmung während der ganzen Reizdauer an. Bei 25 MA. nach vollständiger Hemmung, während der weiteren Reizdauer abnehmend verlangsamte Atmung. Bei 30 und 33 MA. Hemmung während Reizdauer nicht ganz vollständig. Nach der Reizung bei 40—50 MA. einige tiefere Atemzüge; bei 60 MA. dauert etwas beschleunigte Atmung ziemlich lange an, dagegen bei 70—90 MA. nach Aufhören der Reizung Atmung alsbald von gewöhnlichem Typus.

Versuch 2.

Milliampère	Reizdauer Sek.	Anode	Kathode	Verlangsamung der Atmung	Hemmung der Atmung: anfängliche	während der Reizung	Reizung überdauernd
50	20	—	am Nacken	—	—	+	—
5	20	—	„				
5	20	—	„				
10	30	—	„				
10	30	—	„	+	—	—	—
15	25	—	„				
15	30	—	„				
20	25	—	„				
20	30	—	„				
30	30	—	„	—	+	—	—
40	25	—	„				
40	20	—	„				
60	20	—	„	—	—	+	—
70	30	—	„				
80	30	—	„				
90	30	—	„				
100	20	—	„	—	—	—	+
100	30	—	„	—	—	+	—
100	30	am Nacken	—	—	—	—	+

Von 5—20 MA. geschah die Einschaltung des Stromes abwechselnd plötzlich und langsam; im Resultat zeigte sich aber kein durchgreifender Unterschied. Nach der Reizung (und Hemmung) bei stärkeren Strömen: bei 60 MA. Atmung etwas beschleunigt, bei 90 MA. ist dieselbe lange unregelmäßig, dagegen bei 100 MA. Kathode am Nacken entweder vom normalen Typus oder eine Spur beschleunigt; bei 100 MA. Anode am Nacken, nach Hemmung verlangsamte, unregelmäßige und lange anhaltende Atmung.

Versuch 3.

Milliampère	Reizdauer Sek.	Anode	Kathode	Hemmung der Atmung: während der Reizung	Reizung überdauernd
40	20	—	am Nacken		
50	20	—	„		
60	20	—	„		
70	20	—	„	+	—
80	20	—	„		
90	20	—	„		
100	20	—	„		
100	20	—	„	—	+

Versuch 3 (Fortsetzung).

Milliampère	Reizdauer Sek.	Anode	Kathode	Hemmung der Atmung	
				während der Reizung	Reizung überdauernd
40	20	am Nacken	—	+	—
50	20	„	—		
60	20	„	—		
70	20	„	—	—	+
80	20	„	—		
90	20	„	—		
100	20	„	—		
100	20	„	—		

Bei Reizungen von 40—100 MA. (Kathode am Nacken) ist die Atmung nach Aufhören der Reizung und Hemmung fast ohne Störung, nur die ersten (ein bis drei) Atemzüge sind manchmal etwas unregelmäßig evtl. etwas seichter.

Bei Reizungen 40 und 50 MA. (Anode am Nacken) ist die wiederkehrende Atmung ohne jede deutliche Störung.

Hemmung bei 70 MA. (Anode am Nacken) dauerte länger an als bei 80 und 90 MA., und beim Wiedereinsetzen der Atmung war dieselbe gerade bei 70 MA. verlangsamt und seicht.

Nach erster Reizung bei einer Intensität von 100 MA. (Anode am Nacken) ist die spontane wiedereinsetzende Atmung zunächst ohne Störung, wird aber nach Ablauf von mehreren Sekunden zunehmend langsamer und seichter, so daß man zur künstlichen Atmung schreiten mußte.

Versuch 4.

Milliampère	Reizdauer Sek.	Anode	Kathode	Verstärkung der Atmung	Hemmung der Atmung		
					anfängliche	während der Reizung	Reizung überdauernd
5	20	—	am Nacken	—	—	—	—
5	20	am Nacken	—				
10	20	—	am Nacken	+	—	—	—
10	20	am Nacken	—				
15	20	—	am Nacken				
15	20	am Nacken	—				
20	20	—	am Nacken	—	+	—	—
25	20	—	„				
30	20	—	„			+	
20	20	am Nacken	—	—	—	nicht voll-	—
25	20	„	—			ständig	
30	20	„	—				
40	20	—	am Nacken	—	—	+	—
40	20	am Nacken	—				
50	20	—	am Nacken				
50	20	am Nacken	—				
60	20	—	am Nacken	—	—	—	—

Versuch 4 (Fortsetzung).

Milli-ampère	Reiz-dauer Sek.	Anode	Kathode	Verstärkung der Atmung	Hemmung der Atmung		
					anfängliche	während der Reizung	Reizung überdauernd
60	20	—	am Nacken	—	—	—	+
60	20	am Nacken	—				
70	20	—	am Nacken				
70	20	am Nacken	—	—	—	+	—
80	20	—	am Nacken				
80	20	am Nacken	—				
100	20	—	am Nacken				
100	20	—	„				
100	20	am Nacken	—	—	—	—	+
100[1])	20	„	—				

Bei 10 und 15 MA. ist Atmung im Beginn der Reizung beschleunigt und tiefer und ausgesprochener bei der Intensität von 10 MA. als bei 15 MA. Bei Anode am Nacken nach dieser anfänglichen Verstärkung der Atmung wird dieselbe anscheinend verlangsamt bis zum Schluß der Reizung. Bei Stromintensitäten bis 50 MA. ist die nach der Hemmung wiedereinsetzende Atmung von gewöhnlichem Typus. Bei 60 MA. (sowohl bei Kathode wie bei Anode am Nacken) ist die Atmung nach Ablauf der vollständigen Hemmung deutlich verlangsamt, dagegen bei 70, 80, 100 MA. und Kathode am Nacken ist wiederauftretende Atmung ohne Störung; bei Anode am Nacken ist dieselbe bei 70—80 MA. etwas seichter evtl. verlangsamt und die Verlangsamung ist am deutlichsten bei 100 MA. (Anode am Halsteil).

Beachtenswert ist, daß die Verlangsamung bei 60 MA. bezüglich bei 70 bis 80 MA. nicht die ersten zwei bis drei Atemzüge, sondern die nachfolgenden betrifft.

Es sei nur darauf hingewiesen, daß bei diesen Reizungen mittels Gleichstromes unvergleichlich viel stärkere Ströme zur Erzeugung einer Hemmung nötig sind als bei Anwendung von Wechselströmen.

Die Hemmung erfolgt auch da (regellos), sei es ungefähr in der Mitte zwischen Ex- und Inspirium oder ziemlich nahe der Kuppe vom Exspirium; nur bei zwei Reizungen — denen eine seichte Atmung voranging — zeigt die Kurve eine Hemmung näher der Kuppe vom Inspirium.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Der Effekt der Hirn-(Oblongata-)Reizung mittels Wechselströmen bewährte sich in diesen Versuchen, bei Berücksichtigung individueller Verhältnisse als eine konsequente.

Bezüglich des Vaguszentrums ist die sehr häufige, den gewöhnlichen Vaguspulsen vorausgehende, gänzliche Hemmung der Herztätigkeit, die aber nur sehr kurz anhält, hervorzuheben. Diese anfängliche kurzdauernde Hemmung der Herztätigkeit ist in Parallele zu bringen mit dem ebenfalls am Anfang der Reizung auftretenden und bald

[1]) Anode ausnahmsweise am Halsteil (d. i. tiefer unten als sonst).

im Laufe einer längeren Reizung verschwindenden, exquisiten Tonus der Körpermuskulatur.

Nach Einstellung der Reizung erfolgte bei manchen Versuchstieren eine vorübergehende, auffallende Beschleunigung der Herztätigkeit, also eine zeitweilige Lähmung (Erschöpfung) des Vaguszentrums.

Bezüglich des vasomotorischen Zentrums zeigte sich bei manchen Versuchstieren unter dem Einfluß der angewandten Reizungen eine derartige Erschöpfung des vasomotorischen Oblongatazentrums, daß nach vorübergehender Reizung nach Einstellung derselben der Blutdruck vorübergehend so sehr sank, wie nach faktischer Ausschaltung der Oblongata, d. h. der restierende Blutdruck entspricht einem vasomotorischen Tonus der Rückenmarkszentren.

Bezüglich der Atmung ist schwer zu entscheiden, ob die festgestellte Hemmung der Ausdruck einer Reizung des Zentrums oder zentripetaler Bahnen ist. Es muß aber auf einen evtl. anfänglichen Charakter der Hemmung bei Verwendung schwacher Ströme wie auf die leichte Auslösbarkeit der Hemmung überhaupt (analog zur leichten Auslösbarkeit des Extesionstonus) hingewiesen werden.

Im Gegensatz zu den Wechselströmen zeigt sich der Effekt der Reizung mittels Gleichstroms als ein sehr geringer und sehr wechselnder.

Versuche über die Wirkung der an der lumbo-sakralen Gegend der Wirbelsäule applizierten Wechselströme[1].

I. Einige Konstatierungen betreffend Reflex, Opisthotonus und Krampferscheinungen (tonisch evtl. klonisch) an den vorderen Extremitäten beim Kaninchen (und Hund).

Von

Prof. Dr. G. Bikeles †.

(Eingegangen am 15. August 1918.)

Diese Reizung mittels Wechselströmen geschah in der Weise, daß auf die intakte nur von den Haaren befreite Haut über der Wirbelsäule die eine Elektrode in der Höhe der obersten Lumbalwirbel, die zweite Elektrode in der unteren Sakralgegend befestigt wurde.

Zur Anwendung kamen Ströme von einer sehr mäßigen Intensität angefangen, bis zu den intensivsten. Die Reizdauer schwankte meist von 30—60 Sekunden (seltener darunter 15″—25″).

Die Hautreflexe[2], welche ihr Zentrum im lumbo-sakralen Abschnitte des Rückenmarkes haben, und zwar der Verkürzungsreflex auf Streichen oder Stich an der Planta und auf tieferen Druck, dann die reflektorische Krümmung des Schweifes auf Druck des Schweifendes, wie auch der Analreflex kamen beim Kaninchen bei einer Stromintensität von 15 MA. zum Verschwinden. Beim Hund scheinen diese lokalen d. i. in der Reizhöhe des entsprechenden Rückenmarksabschnittes sich abspielenden Reflexe schon bei etwas geringerer Stromstärke (bei ungefähr 12 MA.) zu verschwinden.

Was die Rückkehr dieser Reflexe nach Aufhören der Reizung anbetrifft, so erscheinen (beim Kaninchen) der Anal- und Schweifreflex früher als der Verkürzungsreflex, welch letzterer evtl. durch einige Minuten nach Sistierung der Reizung unauslösbar blieb. Bei endlicher Rückkehr des Verkürzungsreflexes war evtl. eine Steigerung der Auslösbarkeit konstatierbar. Bei drei Kaninchen ließ sich zunächst nach Einstellung der Reizung eine reflektorische Kontraktion des Sphincter

[1]) Siehe Anmerkung 1 der voraufgehenden Arbeit.

[2]) Der Patellarsehnenreflex konnte teils wegen des tonischen Krampfes der hinteren Extremitäten, teils wegen der Art der Anfesselung des Tieres nicht studiert werden.

ani nur durch Streichen der Vaginalschleimhaut (also als Vagino-anal-Reflex) und erst später vom Anus oder seiner nächsten Umgebung erhalten.

Außer den lokalen Reflexen wurde auch die Beeinflussung des Nasenreflexes (d. i. Abwendung des Kopfes bei Streichen oder Berühren an der Nase) und des Cornealreflexes beobachtet. Es zeigte sich, daß der Nasenreflex beim Kaninchen schon bei 17—20 MA. verschwand. Der Cornealreflex dagegen verschwand beim Kaninchen erst bei Anwendung sehr intensiver Ströme, und zwar überwiegend erst bei 75 MA. und nur bei einem Versuchstiere bei 64 MA. Der verschwundene Hornhautreflex trat nicht gleich beim Einstellen der Reizung wiederum auf, sondern erst nach Ablauf von 10—15—20 Sekunden. Der Nasenreflex wurde auslösbar nach Unterbrechung der Reizung entweder gleichzeitig mit dem Cornealreflex oder etwas später, einmal aber erst nach Ablauf von 50 Sekunden.

Nasen- und Cornealreflexe verschwinden auch beim Hund bei Reizung mittels Wechselströme am unteren Wirbelsäulenabschnitte, und auch beim Hund verschwindet der Nasenreflex bei bedeutend schwächeren Strömen als der Cornealreflex.

Beim Kaninchen stellten sich schon bei relativ mäßig intensiven Strömen (2000—1500 Ohm oder 50—60 MA.) klonische Zuckungen an den Pfoten der vorderen Extremitäten ein, was offenbar auf eine statthabende Reizübertragung auf die Hirnrinde hinweist.

Beim Hunde wurden ebenfalls klonische Zuckungen an den Pfoten der vorderen Extremitäten beobachtet, aber erst bei den intensivsten Strömen, d. i. bei 500 Ohm (bei weitem über 75 MA.) oder sogar erst bei vollständiger Ausschaltung jedes Widerstandes.

Bei Ohm gleich Null (d. i. beim stärksten Strom und nach gänzlicher Ausschaltung des Rheostaten) trat beim Kaninchen an den vorderen Extremitäten ein exquisiter Extensionstonus von derselben Intensität auf, wie an den hinteren Extremitäten. Beim Hunde wurde ein Extensionstonus an den vorderen Extremitäten bei Reizung des unteren Wirbelsäulenabschnittes nicht beobachtet.

Beim Kaninchen erfolgte schon bei einer Stromstärke von 20—25 MA. ein Emporheben des Kopfes im Beginn der Reizung, der bei starken Strömen (etwa 75 MA.) als maximaler Opisthotonus sich präsentierte und bei noch stärkeren Strömen dauerte der Opisthotonus durch die ganze Reizdauer an. Beim Hund war dieses Phänomen überhaupt nicht zu konstantieren.

Bei ganz analoger Applikation starker konstanter Ströme beim Kaninchen waren wohl die lokalen Reflexstörungen, wie der Modus ihrer Wiederkehr die gleichen wie bei Wechselströmen. Dagegen blieb auch bei intensivsten Strömen der Cornealreflex immer erhalten, von Opisthotonus keine Spur; auch fehlten durchgehend tonische Erscheinungen an den vorderen Extremitäten.

II. Einfluß auf Kreislauf und Atmung.

Von

Prof. Dr. **G. Bikeles** und Dr. **L. Zbyszewski.**

Bei diesen Versuchen befanden sich die Elektroden wie in der vorangegangenen Mitteilung am oberen Lumbalteil und am unteren Sakralteil der Wirbelsäule.

Der Blutdruck wurde mittels des Ludwigschen Kymographions registriert und die Atmung in ganz identischer Weise wie bei den Hirnreizungen.

Die Ergebnisse über den Einfluß der Reizung auf den Blutdruck ersieht man aus der beigefügten Tabelle.

Tabelle I. Einfluß auf den Kreislauf bei Reizung mittels Wechselströme an der Lumbosakralgegend der Wirbelsäule.

1. Kaninchen.

Zahl	Reizdauer in Sek. ausgedrückt	Milliampère	Sofortige Blutdrucksteigerung	Nachträgliche Vagusreizung	Nachträgliches Sinken des Blutdruckes	Anmerkung
1	20	58 bis über 75, dann 500 Ohm	+ (4 Reiz.)	—	—	
2	15	53 bis 73, dann 500 und 200 Ω	+ (4 Reiz.)	—	—	
3	15	65 bis 75, dann 500 Ω	+ (3 Reiz.)	+ Mit nachfolg. mäßiger Verlangsamung der Herzaktion während des Abfalles des Blutdruckes	—	
4	15	65 bis 67, dann 800, 400 und 200 Ω	+ (4 Reiz.)	+ (wie bei Vers. 3)	—	
5	10—15	200 Ω und bei Ausschaltung d. Rheostates	+ (4 Reiz.)	—	Einmal sehr spät n. d. Reiz. auffallendes Sinken des Blutdruckes	Bei Ω gleich Null erfolgte (verspätet) sehr tiefes Absinken des Blutdruckes; bei 200 Ω dagegen war ein derartiges Absinken nicht vorhanden.
		2. Hund.				
1	15—30	12—73	+ (6 Reiz.)	+	—	
2	12—20	75 u. über 75	+ (3 Reiz.)	+ (Bei 2 Reiz.)		Vor der 3. Reizung wurden die Nn. vagi durchschnitten.

Was den Einfluß auf den Kreislauf anbetrifft, ist das Fehlen einer analogen Hemmung der Herzaktion, wie solche bei den Hirn-(Oblongata-)Reizungen so häufig zum Vorschein kam, sehr beachtenswert. Um so mehr ist das Fehlen einer derartigen Hemmung auffallend, als bei diesen Reizungen sehr starke Ströme in Verwendung kamen, und zwar viel stärkere als bei den exquisite Hemmung erzeugenden Reizungen am Hirn bei demselben Versuchstier.

Was die bei diesen Reizungen evtl. auftretenden Vaguspulse anbetrifft, so ist der Umstand erwähnenswert, daß bei zwei Kaninchen (Tabelle, Versuch 3 und 4) und bei beiden zu diesen Versuchen verwendeten Hunden sich gleichsam die Reizung des Vaguszentrums ausgesprochen verspätet, d. h. sich erst während des anfänglichen, der Steigerung nachfolgenden Absinkens des Blutdruckes deutlicher manifestierte.

Die in der Tabelle unter Protokoll Nr. 5 verzeichneten Ergebnisse stammen von demselben Versuchskaninchen, welches in der Tabelle betreffend Hirn-(Oblongata-)Reizung unter Versuchsprotokoll Nr. 4 figuriert. Bei den Hirnreizungen erfolgte gerade bei diesem Kaninchen konstant, wie in dem entsprechenden Aufsatz ausführlicher beschrieben wurde, ein auffallendes (verspätetes) Absinken des Blutdruckes. Bei den Reizungen an der unteren Wirbelsäule erfolgte ein ähnliches sehr tiefes Absinken des Blutdruckes nur bei Anwendung des intensivsten Stromes, nämlich ohne jeden eingeschaltenen Widerstand[1]), während derselbe bei 200 Ohm ausblieb.

Beim Hund (Protokoll Nr. 2 der Tabelle) wurden nach zwei Reizungen bei intakten Vagi dieselben durchschnitten und abermals Versuche vorgenommen. Bei den Hirnreizungen nach durchschnittenen Vagi erfolgte bei diesem Hunde bei zwei Reizungen (vgl. Tabelle, Hirn-[Oblongata-]Reizung) ein steiler innerhalb 6—7 Sekunden sich vollziehender Abfall des Blutdruckes; bei Reizung an der unteren Wirbelsäule ist hingegen der Abfall des Blutdruckes nach durchschnittenen Nn. vagi kein steiler, sondern ein allmählich erfolgender im Laufe von 21 Sekunden.

Was den Einfluß dieser Reizart auf die Atmung betrifft, geben die nachfolgenden zusammengestellten Resultate der einzelnen Versuche einen näheren Einblick in dieselben.

Was also die Atmung anbelangt, so ist aus nachfolgender Zusammenstellung ersichtlich, daß auch bei dieser Applikation der Elektroden (oder bei Reizung des unteren Rückenmarksabschnittes) sowohl beim Kaninchen als auch beim Hund, Hemmung der Atmung evtl. eintritt, und zwar bei starken Strömen; zur Erzeugung der Atmungshemmung scheinen beim Hund noch stärkere Ströme nötig zu sein als beim Kaninchen.

Erwähnt sei, daß Reizung des Ischiadicus hingegen auch mit den intensivsten Strömen uns keine Atmungshemmung als Effekt ergab.

[1]) Sinken von $\frac{138}{120}$ mm Hg auf $\frac{48}{52}$ mm Hg in 20 Sekunden (nach Aufhören der Reizung).

A. Kaninchen.

Versuch Nr.	Ohm	Milliampère	Reizdauer Sek.	Verstärkung der Atmung	Verlangsamung der Atmung	Hemmung der Atmung: teilweise	Hemmung der Atmung: während d. Reizg.	Hemmung der Atmung: die Reizung überdauernd
I[1])	6000	16	30	—	+ (anfängl.)	—	—	—
	2000	39	30	—	—	—	—	+
II[2])	2000	25	30	+	—	—	—	—
	1000	50	30	—	—	—	+	—
III[3])	10000	7—8	30	(+)	+	—	—	—
	8000	9	30	(+)	+	—	—	—
	6000	15	30	—	+	—	—	—
IV[4])	8000	9—10	30	+	—	—	—	—
	6000	15	30	—	+	—	—	—
	4000	22	30	—	—	+ (in zweiter Hälfte der Reizdauer)	—	—

B. Hund.

I[5])	8000	8	30	—	—	—	—	—
	5000	12—13	30					
	3000	20	20					
	2000	28—30	20	+	—	—	—	—
	1200	42—45	20					
	800	55—62	20					
	600	70—73	15					
II[6])	1000	75	20	—	—	—	+	—
	500	üb. 75	12	—	—	—	+	—

[1]) Bei 16 MA. erfolgt die Rückkehr der zunächst verlangsamten Atmung in eine solche von gewöhnlicher Frequenz, sehr rasch noch während der Reizung. Nach Aufhören der Reizung gewöhnliche Atmung.

[2]) Bei 25 MA. etwas tiefere und frequente Atmung in der ersten Hälfte der Reizdauer, bei 50 MA. im Laufe der Hemmung drei unregelmäßige Atemzüge; nach Aufhören der Reizung gewöhnliche Atmung.

[3]) Bei 7—8 MA. Spur einer Beschleunigung im ersten Drittel, nachher fortschreitende Verlangsamung der Atmung; bei 9 MA. Effekt ähnlich jedoch geringer als bei 7—8 MA. Bei 15 MA. Atmung verlangsamt während der ganzen Reizdauer. Nach Aufhören der Reizung bei 7—8 MA. erfolgen drei weniger verlangsamte Atemzüge, worauf aber ein unregelmäßger Atmungstypus sich einstellt; bei 15 MA. Atmung auch nach Aufhören der Reizung deutlich verlangsamt.

[4]) Bei 9—10 MA. während der Reizdauer leichte Beschleunigung und Vertiefung der Atmung. Bei 15 MA. Atmung in den letzten zwei Dritteln progressiv seichter und mäßig verlangsamt und dauert dieser veränderte Atmungstypus auch nach Aufhören der Reizung an. Bei 22 MA. nach Aufhören der Reizung erfolgen zwei Atemzüge mit langen Pausen und nachher ist Atmung mäßig verlangsamt.

[5]) Von 12—13 MA. bis 42—45 MA. Atmung während der ganzen Reizdauer beschleunigt und vertieft, von 55—73 MA. ist die Verstärkung während der Reizung überhaupt und besonders in der Mitte geringer als bei den vorangegangenen schwächeren Reizungen, dagegen ist die Atmung nach Aufhören der Reizung gerade bei 73 MA. sehr vertieft und frequent.

[6]) Nach Aufhören der Reizung mäßig verminderte Atmungsfrequenz.

Automatie und Totenstarre am Magen des Frosches.

Von
Paul Hecht.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.)

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. März 1920.)

Die Totenstarre der glatten Muskulatur ist im Vergleich zu der der quergestreiften noch recht wenig bearbeitet. Folgende, auf Anregung von Herrn Professor Mangold entstandene Untersuchungen sollten an einem geeigneten Präparat die Totenstarre der glatten Muskulatur, in Sonderheit ihr Verhältnis zur postmortalen Erregbarkeit einer genaueren Prüfung unterziehen.

Als geeignetes Präparat erwies sich mir der Magen des Frosches, der bekanntlich in ausgeprägter Weise automatische Bewegungen zeigt, die nach Eröffnung der Leibeshöhle eines Tieres in situ, wie auch nach Herausnahme des ganzen Organs noch einige Zeit deutlich wahrnehmbar sind und bei der Registrierung eines Präparates sich dann als rhythmische Kontraktionen oft noch längere Zeit beobachten lassen. Deutliche Unterschiede im Ablauf dieser Kontraktionen je nach Gestaltung des Präparates veranlaßten mich, neben der Totenstarre die Automatie der Magenmuskulatur des Frosches zum Gegenstand genauerer Untersuchungen zu machen, um dann zugleich damit den Ablauf der Starre und ihr Verhältnis zur Automatie weiter zu verfolgen.

A. Automatie.

Die spontanen Kontraktionen der Magenmuskulatur des Frosches sind in einer Anzahl von Arbeiten näher beschrieben.

Von den klassischen Arbeiten von Goltz[1]) bis zu den neueren von P. Schultz[2]), Barbera[3]), Winkler[4]), Kautzsch[5]), Hopf[6]) u. a.,

[1]) Goltz, Studien über die Bewegungen der Speiseröhre und den Magen des Frosches. Arch. f. ges. Physiol. **6**. 1872.

[2]) P. Schultz, Die glatte Muskulatur der Wirbeltiere. Arch. f. Physiol. 1895, 1897.

[3]) Barbera, Über die Reizbarkeit des Froschmagens. Zeitschr. f. Biol. **36**. 1898.

[4]) Winkler, Ein Beitrag zur Physiologie der glatten Muskulatur. **71**. 1898.

[5]) Kautzsch, Studien über die rhythmische Kontraktion der Froschmuskulatur. Arch. f. d. ges. Physiol. **117**. 1907.

[6]) Hopf, Über den hemmenden und erregenden Einfluß des Vagus auf den Magen des Frosches. Zeitschr. f. Biol. **65**.

die eine genaue Beschreibung und zumeist auch eingehende Literaturangaben enthalten, fehlt es nicht an Theorien zur Erklärung der Entstehung der „Spontanrhythmik" in der Magenmuskulatur. Es seien hier nur die hauptsächlichsten Punkte hervorgehoben.

Die Frage nach dem Ursprung der Automatie des Magens hat in ähnlicher Weise wie die des Herzens die Autoren beschäftigt. Wie beim Herzen stand auch hier die neurogene gegen eine myogene Hypothese, als deren Hauptvertreter Grützner genannt sei, während neben anderen Morgen und P. Schultz die Automatie als eine solche nervösen Ursprungs erklärten. Mit P. Schultz sieht ein Teil der Forscher die automatischen Bewegungen der Magenmuskulatur als eine „Reflexbewegung" an, für die das Zentrum in der Magenwand selbst gelegen ist.

Über die Bedeutung der beiden hier ausgebildeten Nervenplexus, des Plexus submucosus Meissner und des Plexus myentericus Auerbach, gehen die Anschauungen auseinander. Einmal soll der Plexus Auerbach das automatische Zentrum sein [Magnus[1])], ein andres Mal sind es „sporadische Ganglienzellen in der Mitte des Magens", die das auslösende Moment darstellen sollen [Openchowsky[2])], während der Plexus Auerbach dabei koordinierend als „Rückenmark des Magens" mitzuwirken hätte. Im Gegensatz dazu sieht Kautzsch[3]) in den in der Submucosa gelegenen nervösen Apparaten die Zentralstelle, die durch eine „tonische Innervation" die Bedingung und die Impulse für die Äußerung der im Prinzip muskulären Leistung schaffen soll. Steinach[4]) endlich sieht die Ursache der spontanen Bewegungen im „Ausfall der hemmenden Einflüsse, die von der Medulla oblongata ausgehen und durch die N. vagi den gangliösen Apparaten der Gedärme vermittelt werden".

An verschiedenen Erklärungen der Magenautomatie fehlt es demnach nicht.

I. Methodik.

Nur kurz sei hier vor Beschreibung der eigenen der verschiedenen Methoden in den früheren Arbeiten Erwähnung getan. Neben volumetrischen Methoden [Goltz[5]), Barbera[6]), Hopf[7]), Morishima und Fujitani[8])], bei denen meist

[1]) Magnus, Die Bewegungen des Verdauungskanals. Ergebnisse der Physiologie **7**. 1908.

[2]) Openchowsky, Über die nervösen Vorrichtungen des Magens. Zentralbl. f. Physiol. **3**, 1. 1889.

[3]) Kautzsch, l. c. S. 2.

[4]) Steinach, Motorische Funktionen hinterer Spinalnervenwurzeln. Arch. f. d. ges. Physiol. **60**. 1895.

[5]) Goltz, l. c.

[6]) Barbera, l. c.

[7]) Hopf, l. c.

[8]) Morishima und Fujitani, Untersuchungen am isolierten Froschmagen. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Suppl.-Bd. 1908; **62**. 1910.

eine Glaskanüle in Cardia und Pylorus eingebunden wurde, wurde gewöhnlich ein Ringpräparat aus dem Magen quer herausgeschnitten und derart suspendiert, daß die Ringmuskulatur längs registrierte [Morgen[1]), Grützner[2]), Winkler[3]), Kautzsch[4])].

Ich verwendete in ähnlicher Weise wie P. Schultz ein „Muskelband" zur Registrierung. Folgendermaßen wurde verfahren:

Die Tiere, meist mittelgroße Esculenten, wurden dekapitiert und der Magen, nach Eröffnung der Bauchhöhle und Lösung seiner Befestigungen am Pylorus, der sich deutlich durch seinen Farbenunterschied gegenüber dem Duodenum abgrenzen läßt und im Cardiateil, mit der Schere quer durchtrennt und herausgenommen. Dabei waren meist schon die Bildung einer deutlichen Kontraktionsfurche im Kardiateil und spontane peristaltische Kontraktionswellen im oberen und mittleren Abschnitt sichtbar. Dann wurde der Magen längst der kleinen Kurvatur aufgeschnitten und dann meist im Fundusbereich in zwei Teile durchtrennt. Jedes der so entstandenen Muskelbänder, bekanntlich hauptsächlich aus Ringmuskulatur bestehend, wurde nun zur Registrierung seiner Bewegungen nach der Engelmannschen Suspensionsmethode vorbereitet. Hierzu wurde es auf der einen Seite mittels eines doppelt gekrümmten Häkchens am Rande einer kleinen Korkplatte befestigt, auf der anderen in gleicher Weise mit dem zum Schreibhebel führenden Faden verbunden und dann in ein kleines Becherglas versenkt. Dieses war dadurch als feuchte Kammer hergerichtet, daß es im Innern ringsum mit Filtrierpapier belegt wurde und dies sich ständig aus der am Boden des Gläschens befindlichen physiologischen Kochsalzlösung vollsaugen konnte. Mit dem an der Innenwand liegenden feuchten Fließpapier standen dann weitere Fließpapierstücke in feuchter Verbindung, die die Öffnung des Glases verdeckten und nur für den zum Schreibhebel gehenden Faden eine ausreichende Lücke ließen. Die Präparate schrieben dann zumeist an einem langsam rotierenden Kymographion, dessen einmalige Umdrehungsdauer $20^1/_2$ Stunden betrug (1 mm 2′ 5″). Eine Ausnahme davon machten die Versuche mit elektrischen Reizungen, die an einem Baltzerschen Kymographion mit schneller Umdrehung registriert wurden. Die Zimmertemperatur betrug während der Dauer der Versuche zwischen 17 und 27°, im Mittel 23°. Es handelte sich um die heißen Tage im Monat August und September.

Die meisten Autoren, die einen Magenring zu ihren Versuchen verwendeten, hatten einen solchen aus dem mittleren Teil des Magens genommen, „dem Teil, der der weitesten Stelle entspricht", teils um nahezu ausschließlich nur Ringmuskulatur zu erhalten, teils weil sie die Beobachtung gemacht hatten, daß „ein wesentlicher Unterschied in dem Verhalten der drei Teile nicht vorhanden ist" [Morgen[1])]. In mehreren Arbeiten fehlt aber völlig die nähere Topographie des entnommenen Magenrings. Bei einigen volumetrischen Versuchen wurde mitunter auch nur die untere Hälfte als Magensack verwendet [Moroshima[5])].

Da ich nun von vornherein die Aufgabe hatte, auf ein etwaiges verschiedenes motorisches Verhalten der einzelnen Magenabschnitte zu achten, wie es nach den Untersuchungen von Mangold und Kirschner[6]) am Hundemagen auch an mei-

[1]) Morgen, Über Reizbarkeit und Starre der glatten Muskulatur. Inaug.-Diss. Halle 1888.

[2]) Grützner, Die glatten Muskeln. Erg. d. Physiol. **3**, 2. 1904.

[3]) Winkler, l. c.

[4]) Kautzsch, l. c.

[5]) Moroshima, l. c.

[6]) Kirschner und Mangold, Die motorische Funktion des Sphincter pylori und des Antrum pylori beim Hunde nach der queren Durchtrennung des Magens. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **23**, 475. 1911.

nem Versuchsobjekt zwischen Cardia- und Pylorusteil wohl zu erwarten war, so trennte ich selbst den Magen zunächst stets im Fundusbereich durch Querschnitt in zwei Präparate, die demnach aus der cardialen bzw. pyloralen Magenhälfte bestanden: 1. Cardia- und Fundusanteil: Cardiapräparat (C.-Präp.), 2. Fundusanteil und Pylorus: Pyloruspräparat (P.-Präp.).

In beiden Fällen unterschied ich, je nachdem ich die Schleimhaut und Submucosa im Zusammenhange mit der Muskelhaut beließ oder sie davon abzog und die Muscularis mit Serosa allein verwendete, wieder zwei Präparate: 1. Schleimhaut-Muskel-Präparat (SM.-Präp.). 2. Muskel-Präparat (M.-Präp.). Diese beide entsprechen den von Kautzsch bei seinen Versuchen über thermische Reizung gewählten Bezeichnungen Schleimhaut-Typus und Muskel-Typus, die mir nicht zweckmäßig erschienen, da der „S.-Typ." eben auch die Muscularis enthält.

Im ganzen ergaben sich demnach zunächst 4 Magenpräparate, nämlich: 1. Das CSM-Präparat (Cardiapräparat mit Schleimhaut und Submucosa). 2. Das CM-Präparat (— Cardiapräparat ohne Schleimhaut und Submucosa). 3. Das PSM-Präparat (Pyloruspräparat mit Schleimhaut und Submucosa). 4. Das PM-Präparat (— Pyloruspräparat ohne Schleimhaut und Submucosa), zu denen später noch zwei allein aus der mittleren Magenregion, dem Fundusabschnitt[1]) oder Corpus ventriculi[2]) genommene Ringstreifen als 5. das FSM-Präparat, 6. das FM-Präparat hinzutreten.

Bei Herstellung des Muskularispräparats (M-Präp.) wurde die Schleimhaut mittels Pinzette und stumpfer Nadel abpräpariert, was zumeist leicht gelingt; vor allem im Pylorusabschnitt scheint die Verbindung der Mucosa mit der Muscularis eine wesentlich lockere zu sein, als in den oberen Abschnitten.

Das in einer Anzahl von Versuchen verwendete Funduspräparat wurde in der Weise hergestellt, daß ein $1^1/_2$ cm breiter Ring ungefähr aus der Magenmitte quer herausgeschnitten und dann ebenfalls entlang der kleinen Kurvatur zu einem Muskelband aufgeklappt wurde, um dann in der üblichen Weise suspendiert zu werden.

Bei den elektrischen Reizversuchen wurde das Präparat durch zwei mit den zuführenden Drähten versehene Metallhäkchen am unteren Rande gefaßt und ebenfalls nach der erwähnten Methode suspendiert, so daß dann hier — anstatt eines Häkchens — deren zwei, meist in Entfernung von ca. 1 cm voneinander, das Präparat am Korktischchen befestigten. Gereizt wurde mit einem Schlitteninduktorium, dessen primärer Stromkreis von zwei Daniell-Elementen gespeist wurde. Um das Cardia- und Pyloruspräparat sofort hintereinander reizen zu können, war in den sekundären Stromkreis eine Pohlsche Wippe als Stromwender eingeschaltet. Bei einigen Versuchen, vor allem am Funduspräparat, wurde zuerst das Präparat mit Schleimhaut (SM-Präp.) gereizt, dann das Präparat wieder abgenommen, rasch die Schleimhaut abpräpariert, und sodann das reine Muskelpräparat (M-Präp.) in derselben Weise behandelt.

Daß sich bei den gleichen Versuchsbedingungen eine deutliche individuelle Verschiedenheit im Ablauf der spontanen Bewegungen und auch in der Reaktion auf elektrische Reize beobachten läßt, konnte ich, wie ja auch ein Teil der früheren Beobachter, ebenfalls feststellen. Die Prüfung von Tieren, die nicht gefüttert waren, und solchen, die zuvor gefüttert worden waren, unterließ ich, da Sommerfrösche an und für sich als geeignete Versuchsobjekte angegeben werden; bei Winterfröschen scheint es notwendig, das Tier vor dem Versuch zu füttern [Hopf[3])].

[1]) Gaupp, Anatomie des Frosches.

[2]) Neue Magennomenklatur siehe bei Aschoff, Über den Engpaß des Magens. Jena 1918, G. Fischer.

[3]) Hopf, l. c.

II. Versuche.

1. Automatie der Pars cardiaca und pylorica des Froschmagens, mit und ohne Schleimhaut.

Die ersten Versuchsreihen wurden an den gleichzeitig registrierenden Cardia- und Pyloruspräparaten vom gleichen Magen angestellt. Dabei zeigte sich in vielen Fällen deutliche Atomatie, die, wie auch in den früheren Arbeiten erwähnt ist, kurz nach Beginn des Versuchs einsetzt, um dann teils kürzere, teils längere Zeit hindurch anzuhalten. Die Dauer dieser Spontanrhythmik schwankte in den einzelnen Versuchen im allgemeinen zwischen c. 10′ und 20′. In einem Versuch (s. Abb. 6) war sie jedoch noch bis 32^h nach Versuchsbeginn[1]) vorhanden; nachdem sie zu Beginn 35′ lang bestanden hatte, trat sie nach einer Pause von $12^1/_2{}^h$ mit Eintritt der Totenstarre wieder auf, und hielt während deren Ablauf weiter an, eine Beobachtung, auf die ich noch näher zu sprechen kommen werde. In der bisherigen Literatur betrug die längste beobachtete Dauer der spontanen Automatie am Froschmagen 30^h nach Versuchsbeginn [Woodworth[2])].

Nun zeigte sich tatsächlich schon in den ersten Versuchen ein deutlicher Unterschied im Ablauf der spontanen Kontraktionen, je nachdem es sich um Cardia- oder Pyloruspräparate, und ferner auch um das SM. oder M.-Präparat handelte (s. Tabelle I und II).

Tabelle I. Dauer der Automatie, der Pars cardiaca und pylorica. Präparate mit Schleimhaut in feuchter Kammer.

Nr. des Versuch.	Datum 1919	Cardiateil	Pylorusteil	Zimmertemp. in °C
1	20. VIII.	1^h	—	26
2	20. VIII.	2^h 45′	—	26
3	21. VIII.	52′	—	27
4	21. VIII.	7^h 19′	—	27
5	22. VIII.	4^h 54′	1^h 15′[3])	24
6	22. VIII.	—	—	24
7	23. VIII.	2^h 17′	40′[3])	24
8	23. VIII.	6^h 15′	—	24
9	24. VIII.	1^h 55′	—	24
10	24. VIII.	—	—	24
34	10. IX.	3^h 40′	—	22
66	24. IX.	1^h 30′	—	22
67	24. IX.	50′	35′	22

Tabelle II. Präparate ohne Schleimhaut.

Nr. des Versuch.	Datum 1919	Cardiateil	Pylorusteil	Zimmertemp. in °C
11	25. VIII.	9^h 35′ bis 12^h 30′[3])	—	22
12	25. VIII.	—	—	22
13	26. VIII.	—	55′[3])	23
14	26. VIII.	—	17′[3])	23
15	27. VIII.	40′[3])	37′	20
16	27. VIII.	—	35′ u. 12^h 30′ bis 32^h	20 bis 24
18	29. VIII.	—	12′	25
19	19. VIII.	15′[3])	16^h	25
24	5. XI.	—	45′	23
40	13. XI.	—	1^h 22′	23

[1]) Als Versuchsbeginn ist stets der Zeitpunkt 10 Minuten post mortem gültig; so lange dauert es im allgemeinen von der Dekapitation des Tieres bis zum Beginn der Registrierung von den beiden fertiggestellten Präparaten.

[2]) Woodworth, Studies in the contraction of Smooth muscle. Amer. journ. of physiol. 3. 1900.

[3]) Schwache Kontraktionen.

Während, wie die Tabellen erkennen lassen, beim SM.-Präparat die Mehrzahl der Cardiapräparate Automatie zeigte, verblieb hier das Pylorospräparat (bis auf Versuch Nr. 5, 7, 67) vollständig in Ruhe, und die Kurve zeigte nur die an nahezu allen Kurven vorhandene primäre Tonusabnahme, um dann in einer Horizontalen zu verlaufen, oder nach mehr oder minder langer Pause eine Starrekontraktion zu zeigen (s. Abb. 1). Ganz umgekehrt verhielten sich nun die Präparate des der Schleimhaut beraubten M.-Präparates. Hier fehlte die Automatie am Cardiapräparat bis auf ganz wenige Fälle (Versuche 11, 1 und 19), wo sie nur in ganz geringem Maße auftrat, während das Pylorospräparat zumeist ausgeprägte Automatie von verschiedener Dauer zeigte (s. Abb. 6, 7, 9). An einigen Kurven fanden sich dabei längere Zeit hindurch ausgeprägte Kontraktionen mit steilem Anstieg und raschem Abstieg von ziemlicher Regelmäßigkeit. Von der Trägheit des Pylorospräparats, wie sie an den Präparaten mit Schleimhaut bestand, war hier nichts mehr vorhanden.

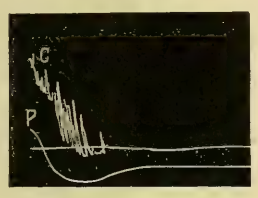

Abb. 1. Cardia- und Pylorospräparat (*C* und *P*) mit Schleimhaut (C-S-M- und P-S-M-Präparat) mit Automatie nur bei *C*. — Verkleinerung auf $^3/_7$ Originalgröße.

Die bei meinen sämtlichen, außer in Tabelle I und II weiter auch in Tabelle III aufgeführten Versuchen ermittelten Unterschiede seien hier für die 4 verschiedenen Präparate zusammengestellt. Die Automatie trat auf beim:

Cardiateil mit Schleimhaut in 88% Pylorusteil mit Schleimhaut in 17,6%
Cardiateil ohne Schleimhaut in 20% Pylorusteil ohne Schleimhaut 73%

An einigen Funduspräparaten, die zum Vergleich ebenfalls herangezogen wurden, ergab sich in der Automatie ein dem Cardiapräparat entsprechendes Verhalten, also Automatie im Kontakt mit der Schleimhaut, Ausbleiben derselben am Muscularispräparat (s. Abb. 2). Wie schon eingangs erwähnt, waren diese spontanen Bewegungen in situ, wie auch am herausgenommenen ganzen Organ zu beobachten. Meist war zuerst ein Kontraktionsring am Cardiateil vorhanden und von hier setzte sich eine peristaltische Welle pyloruswärts fort, wie es auch Stübel[1]) am Froschmagen beobachtet hat. Mitunter traten im mittleren und oberen Magenabschnitt zugleich mehrere Kontraktionsringe auf. Auch eine von Hopf[2]) an einem Präparate gemachte Beobachtung konnte ich an einigen wenigen Präparaten ebenfalls anstellen. Im Gegensatz zu den meisten Präparaten kontrahierte sich bei diesen nämlich zuerst die Pylorusgegend, und zwar etwa die Gegend Antrum

[1]) Stübel, Der Erregungsvorgang in der Magenmuskulatur nach Versuchen am Frosch- und Vogelmagen. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 143. 1911.
[2]) Hopf, l. c.

pylori (Vestibulum pyloricum) und die Kontraktionswelle schritt dann gegen die Cardia hin weiter, also in antiperistaltischem Sinne, um dann auch nach derselben Richtung hin in das Erschlaffungsstadium überzugehen. Den Ablauf und die Form der Einzelkontraktion hat neben Woodworth[1]) P. Schultz[2]) näher beschrieben. Soweit ich die Kurven am langsamen Kymographion damit vergleichen kann,

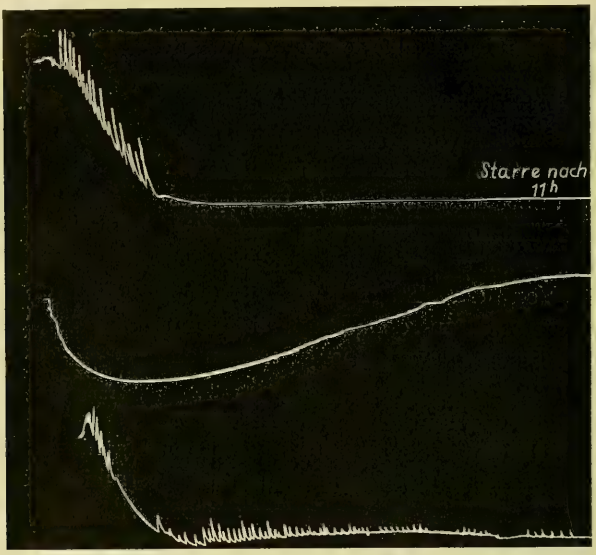

Abb. 2. Obere Kurve: Funduspräparat mit Schleimhaut (F.-S.-M.-Präparat). — Automatie während der Dilatation, dann Stillstand. — Mittlere Kurve: Funduspräparat ohne Schleimhaut (F.-M.-Präparat). — Dilatation ohne Automatie. Starre nach $1^1/_2{}^h$. — Untere Kurve: Funduspräparat mit Schleimhaut (F.-S.-M.-Präparat). — Dilatation mit Automatie. Automatie während geringer Starre bis zum 2. Anstieg nach $6^1/_2{}^h$. Verkleinerung auf $^4/_7$ Originalgröße.

und soweit ich spontane Automatie auch bei den Versuchen am raschen Kymographion beobachtete, stimmen meine Befunde mit den von ihm beschriebenen Kontraktionsformen überein.

2. Automatie und elektrische Erregbarkeit.

Nachdem sich ein deutlicher Unterschied im Ablauf der spontanen Automatie je nach Cardia- und Pylorusabschnitt, SM.- und M.-Präparat gezeigt hatte, ging ich daran, die elektrische Erregbarkeit an den vier verschiedenen Präparaten teils am langsamen, teils am raschen Kymographion zu prüfen.

Schon Morgen[3]) erwähnt einen Unterschied bei galvanischer Rei-

[1]) Woodworth, l. c.
[2]) P. Schultz, l. c.
[3]) Morgen, l. c.

zung seines Magenringpräparats, hebt aber hervor, daß „die elektrische Erregbarkeit beim Abpräparieren der Schleimhaut durchaus nicht leide"; nur findet er im Gegensatz zum Schleimhautring ein Ausbleiben der Schließungskontraktion und ein Stärkerwerden der Öffnungskontraktion entsprechend der Schließungsdauer. Barbera[1]) fand bei faradischer Reizung des ganzen Organs bei Reizungen an den verschiedensten Applikationsstellen den Beginn der Reizwirkung immer am Cardiateil eintreten, nur mit Ausnahme eines Versuches, bei dem er einen ähnlichen Ablauf wie bei der oben erwähnten spontanen Antiperistaltik fand, und wobei der gereizte Pylorus zuerst Kontraktion zeigte, die dann auf Cardia und Fundus überging, um dann nochmals den Pylorus zu ergreifen.

Bei meinen elektrischen Reizversuchen ergab sich nun auch wieder ein auffälliger Unterschied der verschiedenen Präparate in bezug auf die Erregbarkeit und den Kontraktionsablauf, je nachdem es sich um Cardia oder Pylorusteil und ferner um das Präparat mit oder ohne Schleimhaut handelte.

Die folgende Versuchsreihe, bei der neben dem Ablauf der spontanen Rhythmik die elektrische Erregbarkeit geprüft wurde, läßt außer dem unterschiedlichen Verhalten der Automatie den deutlichen Unterschied der Reizwirkung an der Verschiedenheit der Kontraktionshöhen erkennen. Bei völlig gleichbleibenden Hebelverhältnissen wurde die Reizung stets 5—10″ lang bei Rollenabstand 0 ausgeführt. In der Tabelle wurde jeweils die höchste erreichte Zuckung angegeben.

Tabelle III. Automatie und elektrische Erregbarkeit der Pars cardiaca und pylorica. Präparate mit und ohne Schleimhaut in feuchter Kammer.

Nr. des Vers.	Datum 1919	Magenteil	Präparat	Dauer der Automatie	Größte Zuckungshöhe bei elektr. Reizung in mm	Zimmertemp. in ° C
20	31. VIII.	Cardia	mit Schleimhaut	1h 40′	15	19
	31. VIII.	Pylorus	„	— (0)	1	19
21	1. IX.	Cardia	SM.-Präparat	15h 7′	15	20
	1. IX.	Pylorus	„	—	3	20
22	3. IX.	Cardia	„	2h 30′	10	21
	3. IX.	Pylorus	„	—	1	21
23	3. IX.	Cardia	„	1h 3′	2	22
	3. IX.	Pylorus	„	—	0	22
43	15. IX.	Cardia	ohn. Schleimhaut	—	1	22
	15. IX.	Pylorus	„	10h	9	22
53	18. IX.	Cardia	M.-Präparat	—	2	22
	18. IX.	Pylorus	„	20′	38	22
57	19. IX.	Cardia	„	—	0	19
	19, IX.	Pylorus	„	—	10	19
61	20. IX.	Cardia	„	—	2	17
	20. IX.	Pylorus	„	1h 7′	11	17

[1]) Barbera, l. c.

Aus der Tabelle III ergibt sich wieder ein in die Augen springender Unterschied: deutliche Reaktion des Cardiapräparates beim SM.-Präparat, geringer Ausschlag beim M.-Präparat, und gerade umgekehrte Wirkung beim Pyloruspräparat.

Um aber eine genauere Nachprüfung dieser Resultate zu ermöglichen, ging ich zum schnellen Kymographion über und konnte so die verschiedenen Werte: Latenz, Zuckungsdauer und größte Zuckungshöhe genauer in ihrer Abhängigkeit von Reizstärke und Reizdauer für die vier verschiedenen Präparate feststellen.

Wie schon aus Tabelle III, so ergibt sich auch aus dieser Zusammenstellung (Tabelle IV und V) ein deutlicher Unterschied. Bei ungefähr gleicher Reizstärke verhielt sich Kardia- und Pylorusteil im großen ganzen wieder gerade umgekehrt in der Reizwirkung, je nachdem es sich um das S.-M.- oder M.-Präparat handelte. Hierfür mögen die Abbildungen 3 und 4 als Belege dienen. Die Latenzzeiten stimmen übrigens mit den von Winkler[1]) angegebenen Zahlen überein.

Tabelle IV. Elektrische Erregbarkeit der Magenpräparate mit Schleimhaut. (S.-M.-Präp.)

Nr. des Vers.	Datum 1919	Magenregion	Rollenabstand in cm	Latenz in Sek.	Größte Zuckungshöhe in mm	Temperatur in °C
27	8. IX.	Kardiateil	5	2	15	23
30	9. IX.	Pylorusteil	5	0,5	3	23
34	10. IX.	Kardiateil	5	2	57	23
34	10. IX.	Pylorusteil	0	2	2	23
37	11. IX.	Kardiateil	0	21	25	22
37	11. IX.	Pylorusteil	5	15	2	22
48	17. IX.	Pylorusteil	0	1,5	23	21
49	18. XI.	Pylorusteil	0	2	16	21

Tabelle V. Elektrische Erregbarkeit der Magenpräparate ohne Schleimhaut. (M.-Präp.)

Nr. des Vers.	Datum 1919	Magenregion	Rollenabstand in cm	Latenz in Sek.	Größte Zuckungshöhe in mm	Temperatur in °C
44	16. IX.	Kardiateil	0	2	6	21
44	16. IX.	Pylorusteil	5	2	70	21
45	16. IX.	Kardiateil	0	1,5	120	21
45	16. IX.	Pylorusteil	5	1	240	21
47	17. IX.	Kardiateil	0	2,5	70	21
48	18. IX.	Pylorusteil	0	1,5	180	21

Zum weiteren Vergleich wurden nun noch einige Reizversuche am Funduspräparat mit erhaltener und mit abpräparierter Schleimhaut

[1]) Winkler, Ein Beitrag zur Physiologie der glatten Muskeln. Arch. f. d. ges. Physiol. **71**. 1898.

nach der oben angegebenen Methode ausgeführt. Dabei zeigte sich, daß die Mehrzahl der Funduspräparate sich wie schon hinsichtlich der Automatie so auch hier wie der Kardiaabschnitt verhielt (Tabelle VI, Versuche 50, 51, 58), während jedoch andere der Reaktionsweise des Pylorusteils folgten. (Tabelle VI, Versuche 54, 56.)

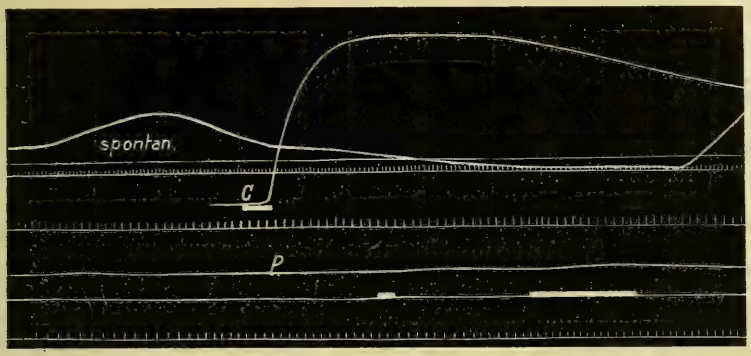

Abb. 3. Elektrische Erregbarkeit beim Cardiapräparat (*C*) und Pyloruspräparat (*P*) mit Schleimhaut (C.-S.-M.- und P.-S.-M.-Präparat), bei $C > P$; oben eine spontane Kontraktion von *C*. — Verkleinerung auf $^2/_3$ Originalgröße.

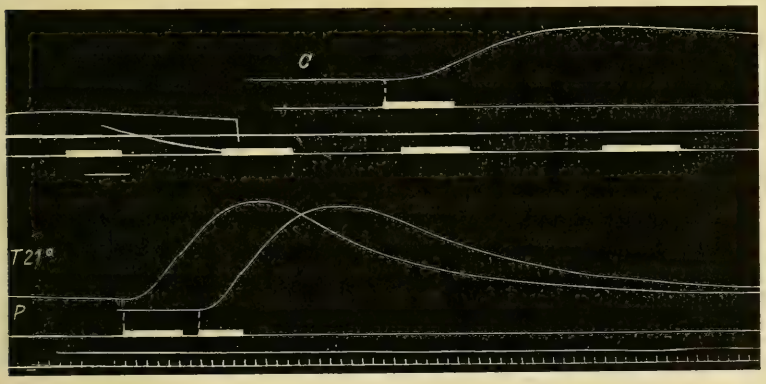

Abb. 4. Elektrische Erregbarkeit bei Cardiapräparat (*C*) und Pyloruspräparat (*P*) ohne Schleimhaut (C.-M.- und P.-M.-Präparat); bei $P >$ bei *C*. — Verkleinerung auf $^2/_3$ Originalgröße.

Die Abgrenzung des Funduspräparates nach oben und unten war offenbar unwillkürlich doch eine mehr oder minder ungenaue, wenn auch vor allem bei den letzten Versuchen darauf geachtet wurde, nichts von dem zur Pars pylorica, die nach Gaupp[1]) das caudale Viertel des Froschmagens umfaßt, gehörigen Vestibulum pyl. miteinzubeziehen, da hier auch ein Farbenunterschied der beiden oberen Abschnitte gegenüber der Pyloruspartie auftritt.

[1]) Gaupp-Ecker, Anatomie des Frosches.

Tabelle VI. Elektrische Erregbarkeit des Funduspräparates mit und ohne Schleimhaut.

Nr. des Vers.	Datum 1919	Präparat	Rollenabstand in cm	Latenz in Sek.	Zuckungshöhe in mm	Zimmertemp. in ° C
50	18. IX.	S.-M.	0	1,5	26	22
50	18. IX.	M.	0	1	16	22
51	18. IX.	S.-M.	0	1	24	21
51	18. IX.	M.	0	2	9	21
58	20. IX.	S.-M.	0	2	10	17
58	20. IX.	M.	0	3	5	17
54	19. IX.	S.-M.	0	3	4	19
54	19. IX.	M.	0	1	12	19
56	19. IX.	S.-M.	0	1	23	19
56	19. IX.	M.	0	1,5	34	19

3. Automatie und Nervensystem.

Es ergibt sich somit ein wesentlich anderes Verhalten in der spontanen Automatie und in der Reaktion auf elektrische Reize, je nachdem es sich um Präparate mit oder um solche ohne Schleimhaut handelt. Gewisse Unterschiede sind ja für den mittleren Magenteil auch schon in anderen Arbeiten erwähnt. Kautzsch[1]) erwähnt die Unterschiede der Reaktion: a) auf elektrische Reizung (Morgen), b) in der sog. Spontanrhythmik, c) auf thermischen Reiz.

Den Unterschied in a) hatte ich schon oben kurz berührt, den in b) fand wie Morgen, so auch Kautzsch. Jener hatte ein nahezu vollständiges Sistieren der spontanen Automatie beim Muscularispräparat gefunden, während dieser in 16% seiner Fälle wenigstens „schwache Kontraktionen von nur kurzer Dauer" beim Muskelring beobachtet hatte. Dies entspricht ganz meinen Befunden am Kardia- und Fundusteile. Was die Reaktion auf thermische Reize betrifft, so fand er auch hier ein typisches Verhalten, je nachdem es sich um Schleimhaut oder reinen Muskelring handelt. Er schließt aus dem Typus des Kurvenablaufs, daß die thermische Reizung der in der Mucosa bzw. Submucosa liegenden nervösen Zentren eine Hemmung auslöst im Sinne einer „Herabsetzung des Spannungstonus".

Bevor eine Deutung des verschiedenen Verhaltens der einzelnen Magenabschnitte in diesem oder jenem Sinne möglich ist, erscheint es angebracht, über die Verteilung der nervösen Apparate des Magens hier kurz zu referieren. Eine genaue Darstellung findet sich neben der Beschreibung bei Gaupp[2]) in der Arbeit von R. Müller[3]) über die „Nervenversorgung des Magendarmkanals beim Frosch durch Nerven-

[1]) Kautzsch, l. c.

[2]) Gaupp-Ecker, l. c.

[3]) R. Müller, Über die Versorgung des Magendarmkanals beim Frosch durch Nervennetze. Arch. f. d. ges. Physiol. **123**. 1908.

netze". Im Gegensatz zu Gonjaew[1]), der die Stränge des subserösen Plexus nur in der Nähe der Anheftungsstelle des Mesenteriums gefunden hat, fand R. Müller auch eine Ausdehnung dieses Geflechts am ganzen Magen, und sieht in ihm nicht nur ein Übergangsgebilde zum Auerbachschen Plexus, sondern ebenfalls ein solches von morphologischer Selbständigkeit. Im Anschluß an den „unmittelbar der Ringmuskulatur aufliegenden" Plexus Auerbach beschreibt er ein von ihm in die zirkuläre Muskulatur ausgehendes Bündel feiner Nervenfäden und sieht in ihm, im Anschluß an P. Schultz' Vermutungen, auch möglicherweise den sensiblen Nervenapparat der Muscularis im Gegensatz zur motorischen Funktion des Auerbachschen Plexus. Er hebt aber hervor, daß morphologisch eine scharfe Trennung beider Formationen nach seinen Befunden nicht möglich ist. Auf die Ringmuskelschicht — die spärlichen longitudinalen Faserzüge sind bedeutungslos — folgt die kräftige Tunica submucosa; in ihrer Grenzschicht gegen die Muscularis mucosa liegt in mehr flächenhafter Anordnung der Meissnersche Plexus, und mit ihm tritt ein Teil der vom Plexus Auerbach ausgehenden Bündel von Nervenfasern in Kontakt. Bei Abtrennung der Schleimhaut von der Ringmuskulatur wird demnach der Meissnersche Plexus sicher mitentfernt. Zusammenfassend betont R. Müller, daß von der Serosa bis zur Mucosa sich nervöse Elemente finden und keine Wandschicht des Magens davon freibleibe. Im Anschluß an Bethes Definition der Nervennetze stellt er den Satz auf: „Das Nervensystem der Wandung des Magendarmkanals des Frosches ist ein Nervennetz von morphologischer (und funktioneller) Differenzierung seiner verschiedenen Schichten." Auf die Bedeutung der von außen an den Magen herantretenden Nerven einzugehen, erübrigt sich, da ihre Funktion hinlänglich durchforscht ist [Steinach[2]), Dixon[3]), Hopf[4])], und da ich ja meine Versuche am ex situ entfernten Organ vorgenommen habe. Eine Mitteilung über ein differenziertes Verhalten der Endaufteilungen der Nerven in den verschiedenen Abschnitten des Magens fand ich nicht.

Somit scheint ein Unterschied in der Verteilung der Nervennetze in den Schichten der Magenwand je nach den einzelnen Magenpartien (Pars cardiaca, Corpus, Pars pylorica) nicht vorhanden zu sein. Die Funktion der in den verschiedenen Schichten gelegenen nervösen Apparate scheint aber nach meinen Befunden einem Wechsel zu unterliegen. Entsprechend den Befunden von Morgen und Kautzsch fand auch ich im Kardia- und Fundusabschnitt (s. auch Abb. 1 und 2)

[1]) Gonjaew, Arch. f. mikr. Anat. **11**. 1875.
[2]) Steinach, l. c.
[3]) Dixon, The innervation of the Frog's stomach. Journ. of physiol **28**. 1902.
[4]) Hopf, l. c.

ein Überwiegen des Schleimhautanteils an der Auslösung der spontanen Automatie, wie auch meinerseits noch in der Reaktion auf elektrische faradische Reizung. Der in der Schleimhaut gelegene Plexus Meissner scheint hier das automatische Zentrum darzustellen. Und nun zeigt sich am Pylorusabschnitt, dessen Beobachtung in den früheren Arbeiten zum Teil unterlassen war, gerade das entgegengesetzte Verhalten. Hier scheinen die in der Schleimhaut gelegenen nervösen Gebilde vielmehr eine hemmende Wirkung zu entfalten; denn hier fehlt am intakten Präparat in den meisten Fällen die Automatie (s. S. 183), und die Reaktion auf elektrische Reize hat sich ebenfalls ins Gegenteil gewandelt. Dort erregende Faktoren, und hier nun eine Hemmung durch die in der Schleimhaut bzw. Submucosa befindlichen nervösen Gebilde. Nach deren Entfernung aber tritt die Automatie ungehemmt wieder hervor, die im Pylorusteil offenbar im Auerbachschen Plexus ihr Zentrum hat. Diese Ergebnisse erinnern an Magnus[1]), Versuche über die Beziehungen des Darmnervensystems zu den automatischen Darmbewegungen, die am Katzendarm ein Weiterbestehen der automatischen Darmbewegungen ergaben, sofern nur Muskulatur und Auerbachscher Plexus im Zusammenhang miteinander blieben, und Botazzi[2]) führt an, daß nach Entfernung der Schleimhaut die Kontraktionen kräftiger und häufiger würden. Allgemein liegt in meinen Versuchen wohl ein neuer Beweis für die funktionelle Verschiedenheit der beiden Abschnitte des Magens, des kardialen und des pylorischen in motorischer Beziehung, wie sie unlängst von Aschoff[3]) auch für den überlebenden menschlichen Magen betont wurde.

Daß die Pyloruspartie sowohl anatomisch wie auch funktionell einen Abschnitt für sich darstellt, das haben ja verschiedene Arbeiten bei Kalt- und Warmblütern erwiesen [Kirschner und Mangold[4]), May]. Bei höheren Tieren zeigt sich, daß Antrum pylori und Pylorus ihr eigenes nervöses Zentrum haben, ihre eigene spontane Automatie und ihren eigenen funktionellen Mechanismus.

Für die normale Koordination des Erregungsablaufs in der Magenmuskulatur drängt sich hier ein Vergleich mit dem Herzen auf. Schon Goltz[5]) spricht bei seinen Versuchen in Parallele zu den Zuständen am Herzen von systolischen und diastolischen Füllungszuständen des Magens. Kann man nicht auch hier von einem System der Reizbildung

[1]) Magnus, l. c.

[2]) Botazzi, Zwei Beiträge zur Physiologie der glatten Muskulatur. Arch. f. d. ges. Physiol. **113**. 1906.

[3]) Aschoff, Über den Engpaß des Magens. Jena 1918, G. Fischer.

[4]) Kirschner und Mangold, Die motorische Funktion des Sphincter plyori und das Antrum pylori beim Hund nach der queren Durchtrennung des Magens. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **23**, 3. Heft. 1911.

[5]) Hopf, l. c.

und Erregungsleitung sprechen? Normal haben wir bei den automatischen Bewegungen ein Ursprungszentrum wohl an der Kardia anzunehmen, von dem aus die Erregung weiter distalwärts fortgeleitet wird. Das zeigen die Beobachtungen in situ, das zeigt der Ablauf der spontanen Automatie am herausgenommenen Organ und die Reaktion des ganzen Magens auf elektrische Reize. Aber gibt es hier nicht wie im Herzen ebenfalls Störungen der Erregungsleitung und Koordination? Kommen hier nicht ebenfalls Dissoziationen vor, bei denen durch abnorme Reize vielleicht ein weiter unten gelegenes sekundäres Zentrum das Übergewicht erhält und den Ablauf der normalen Bewegungen zu stören vermag? Hopfs[1]) Beobachtungen über eine Antiperistaltik, die ja auch ich bestätigen konnte, und Barberas Reizversuche sprechen ja auch dafür. In welchen Nervenbahnen verläuft diese Erregungsleitung, in der Magenwand selbst? Darüber finden sich noch keine Angaben. Und Mangolds[2]) Bemerkung, daß die genaue Kenntnis von der Verteilung der als Zentren der automatischen Bewegungen des Magens anzusehenden Ganglien und Nervenplexus in den einzelnen Teilen der Magenwand noch außerordentlich dürftig sei, besteht auch heute noch zu Recht. Immerhin haben meine Versuche gezeigt, daß die die Automatie beeinflussenden Zentren am Froschmagen einen anderen Sitz haben müssen, je nachdem es sich einerseits um Kardia- und Fundusabschnitt, andererseits um die Pyloruspartie handelt. In den proximalen Teilen scheint der in der Schleimhaut gelegene Nervenplexus, Plexus Meissner, eine mehr erregende Wirkung zu entfalten, die den in der Muscularis gelegenen Nervengebilden noch nicht zukommt. Im Gegensatz dazu scheint der Pylorusabschnitt, der eigentliche „motorische Apparat" des Magens, von der Schleimhaut hemmend, vielleicht regulatorisch beeinflußt zu werden, während seine Automatie von dem in der Muscularis gelegenen Nervenplexus, wie am Darm, so auch hier vom Plexus Auerbach ausgelöst wird.

B. Totenstarre.

So zahlreich die Untersuchungen über die Muskelstarre im allgemeinen und über den Vorgang der Totenstarre im besonderen bei der quergestreiften Muskulatur sind, so groß sind hier zum Teil noch die Lücken bei der glatten Muskulatur. Tatsächlich läßt sich auch am glattmuskeligen Organe, so in unseren Versuchen am Präparate aus der Magenwand, eine in den ersten Stunden post mortem spontan einsetzende und langsam ansteigende Verkürzung registrieren, die zu einem meist viele Stunden lang bestehenden und sich danach spontan wieder lösenden Kontraktionszustande führt, der sich von den Tonusschwankungen des überlebenden Glattmuskelpräparates durch sein nur einmaliges Auftreten

[1]) Hopf, l. c.
[2]) Mangold, l. c.

und seinen langsamen Ablauf unterscheidet und entsprechend der mit den Erfahrungen an der Skelett- und Herzmuskulatur übereinstimmenden Art und den zeitlichen Verhältnissen seines Verlaufs nur als Totenstarre gedeutet werden kann. Schon Fuchs[1]) betont, daß neben dem Herzen auch die glatte Muskulatur zu weiterem genauen Vergleich herangezogen werden müsse. Auch für die Angaben, daß der Eintritt der Totenstarre wie am Herzen, so auch an der glatten Muskulatur ein relativ früher ist [Meirowsky[2]) u. a.], fehlt anscheinend noch ein genügendes Versuchsmaterial. Denn auch hier finden sich zahlreiche individuelle Schwankungen wie beim quergestreiften Muskel, für die eine sichere Erklärung ebenfalls noch fehlt. Der Eintritt der Starre ist ja von den verschiedensten inneren und äußeren Faktoren abhängig, die zuvor stattgehabte Tätigkeit des betreffenden Muskels, der dadurch bedingte Gehalt an leicht aufspaltbaren Stoffen [Herzfeld und Klinger[3])], der Gehalt an Sauerstoff [Fletcher[4]) und Winterstein[5])], die Beschleunigung in direkter Proportion zur Temperaturhöhe bei Kaltblütern [W. Baumann[6])], die Belastungsspannung des Präparats, die nach anfänglicher Dehnung zu erhöhter Starre führt, all das sind Faktoren, die berücksichtigt werden müssen. Aber dabei bleibt immer noch eine Variabilität im zeitlichen Ablauf und in der Stärke der Starrekontraktion, die wir noch nicht überblicken, wenn wir auch dem Wesen der Starrekontraktion heute näher gekommen zu sein glauben.

Was nun die spontane Totenstarre des Magens angeht, so wird dieselbe oft in einschlägigen Arbeiten gar nicht erwähnt, und besonders ihr Vorkommen am Säugermagen, wie es noch kürzlich durch Versuche des Dr. Eckstein im Freiburger Institut an Meerschweinchen, Katze und Maus sichergestellt wurde, scheint noch kaum bekannt zu sein. Für den menschlichen Magen nimmt Aschoff[7]) auf Grund seiner Beobachtungen an, daß die Totenstarre keine neuen Kontraktionszustände schafft, sondern nur bestehende erhält.

Aber auch die Totenstarre des Froschmagens wird selbst von den Physiologen meist kaum berücksichtigt. So wird sie, um ein Beispiel anzu-

[1]) Fuchs, Vergleichende Untersuchungen über die Muskelstarre. Zeitschr. f. allg. Physiol. **4**, 2.—3. Heft. 1904.

[2]) Meirowsky, Neue Untersuchungen über die Totenstarre quergestreifter und glatter Muskeln. Arch. f. d. ges. Physiol. **78**. 1899.

[3]) Herzfeld und Klinger, Die Muskelkontraktion. Biochem. Zeitschr. **94**. 1919. Chem. Studien zur Physiol. u. Pathol. **7**.

[4]) Fletcher, The relation of oxygen to the survival metabolism of muscle. Journ. of physiol. **28**. 1902.

[5]) Winterstein, Über die physiologische Natur der Totenstarre des Muskels. Arch. f. d. ges. Physiol. **120**. 1907.

[6]) W. Baumann, Untersuchungen über die Muskelstarre. Arch. f. d. ges. Physiol. Grützner Band 1917.

[7]) Aschoff, l. c.

führen, in einer kürzlich erschienenen und im übrigen außerordentlich eingehenden Arbeit von Fruböse[1]) gar nicht erwähnt, obwohl dabei die automatischen Kontraktionen bis zu 2 und 3 Tage lang beobachtet und unter gewissen Einflüssen, z. B. bei KCl-Zusatz zur Nährlösung, in unregelmäßiger Weise Tonussteigerungen registriert wurden, bei denen immerhin wohl an zufällig einsetzende und mit der vorgenommenen Änderung gar nicht zusammenhängende Kontraktionszustände infolge Totenstarre gedacht werden könnte. Daß auch in Salzlösung Totenstarre des Magenpräparats eintreten kann, möge Abb. 5 zeigen.

Auch bei meinen Versuchen zeigte sich nun vielfach eine Verschiedenheit im Ablauf der Starre, selbst bei Präparaten desselben Tieres, sei es, daß ein Pyloruspräparat frühzeitig erstarrte, während das Kardiapräparat entweder gar keine Starrekontraktion zeigte, oder einem

Abb. 5. Cardiapräparat (*C*) und Pyloruspräparat (*P*) ohne Schleimhaut (C.-M.- und P.-M.-Präparat) in physiologischer NaCl-Lösung. — Verkleinerung auf $^1/_2$ Originalgröße.

sehr langsamen und verspäteten Eintritt der Starre, der mit dem frühen und um so kräftiger einsetzenden Verkürzungsprozeß des andern Präparates nicht zu vergleichen war. Daß hier mit großen, mehr oder minder leider unberechenbaren individuellen Schwankungen zu rechnen ist, zeigt sich auch für Präparate vom Magenfundus in der Abb. 2, in deren mittlerer Kurve (M.-Präparat) die Starre gleich nach der primären Dilatation 50′ nach Versuchsbeginn, also 1 h post mortem, einsetzt und zu beträchtlicher Verkürzung führt, während sie in der unteren Kurve (S.-M.-Präparat) nach vorübergehendem Aufhören der Automatie nur zu einem sehr geringen, wenn überhaupt als Totenstarre zu bezeichnenden Anstieg führt und schließlich in der oberen Kurve (ebenfalls S.-M.-Präparat) sich erst viel später, 11 h nach Versuchsbeginn entwickelt. Der Zeitpunkt des Starreeintritts wechselte bei den einzelnen Präparaten von 10′ bis 16 h post mortem und war bei einer größeren Zahl etwa $1^1/_4$ h — 2 h nach Versuchsbeginn erreicht. Der

[1]) A. Fruböse, Über den Einfluß des Natriums, Kalium- und Calciumchlorids sowie verschiedener Zucker auf die Automatie der glatten Muskulatur des Froschmagens. Zeitschr. f. Biol. **70**, 433. 1919.

Zustand der Starre dauerte bei einer großen Zahl von Präparaten über die Dauer des einzelnen Versuchs, also über $20^1/_2{}^h$ nach Versuchsbeginn hinaus noch weiter fort. Wo eine Lösung der Starre beobachtet wurde, erstreckte sie sich in den einzelnen Versuchen über einen Zeitraum von $2^1/_4{}^h - 32^h$ nach Versuchsbeginn. Das Maximum der Starrekontraktion schwankte zwischen nur wenigen Millimetern und 38 mm und war zu verschiedenen Zeiten nach Starreeintritt erreicht. Die Dauer des Anstiegs ist nach Rothbergers[1]) Versuchen am Herzen abhängig von der Intensität und dem Zeitpunkt des Starreeintritts; das scheint auch nach meinen Versuchen der Fall zu sein. Nach Lösung der Starre beobachtete er mitunter einen nochmaligen außerordentlich langsamen Anstieg von nur wenigen Millimetern, den er auf die nun einsetzenden Fäulnisprozesse zurückführt. An einigen wenigen Kurven habe auch ich derartiges konstatieren können.

Eine gewisse Gesetzmäßigkeit der Starrekurve ließ sich im ganzen nicht feststellen. Wenn auch mehrfach Kurven ganz ähnlichen Starreverlaufs vorhanden waren, so war doch, wie schon aus den Zahlen ersichtlich, eine ausgeprägte Gleichförmigkeit der einzelnen Kurven nicht nachzuweisen.

Daß die frühere Anschauung, daß die Starre die allerletzte Lebensäußerung des vorhandenen Muskels darstelle, heute nicht mehr aufrechterhalten werden kann, haben bereits verschiedene Beobachtungen, vor allem am quergestreiften Muskel, gezeigt, die Mangold[2]) gelegentlich seiner eigenen Versuche mit Literaturangaben zusammengestellt hat. Auch meine elektrischen Reizversuche an Präparaten in der „feuchten Kammer" zeigen nun, daß die elektrische Erregbarkeit während der Starre auch beim glatten Muskel durchaus noch erhalten bleibt, ja in vereinzelten Fällen die Lösung der Starre ebenfalls noch überdauern kann, wenn die Reize auch dann meist nur noch schwache Wirkung auszulösen vermochten.

Tabelle VII. Totenstarre und elektrische Erregbarkeit[3]).

Nr. des Vers.	Datum	Magenregion	Präparat	Totenstarre Beginn	Höhepunkt	Letzte elektr. Erregbarkeit	Zimmertemp. ° C
20	31. VIII. 19	Kardiateil	S.-M.	18^h	23^h	23^h	19
21	1. IX. 19	Pylorusteil	„	$1^h 40'$	4^h	$25^h 20'$	19
23	4. IX. 19	Kardiateil	„	$42'$	$2^h 40'$	$2^h 40'$	22
43	15. IX. 19	Kardiateil	M.	$22'$	$4^h 30'$	6^h	22
43	15. IX. 19	Pylorusteil	„	$1^h 50'$	$4^h 10'$	18^h	22
53	18. IX. 19	Pylorusteil	„	$37'$	11^h	15^h	19
61	20. IX. 19	Pylorusteil	„	$1^h 50'$	$4^h 10'$	18^h	17

[1]) Rothberger, Über die postmortalen Formveränderungen des Herzens. Arch. f. d. ges. Physiol. **99**, 385. 1903.

[2]) Mangold, Über die postmortale Erregbarkeit quergestreifter Warmblütermuskeln. Arch. f. d. ges. Physiol. **96**, 498. 1903.

[3]) Zeit in Stunden und Minuten nach Versuchsbeginn, also post mortem je 10′ später.

Tabelle VII und die Abb. 6, 7, 8, 9 zeigen das zeitliche Verhältnis von Eintritt und Lösung der Starre und noch vorhandener, an der Kurve nachweisbarer elektrischer Erregbarkeit.

Und nicht nur die elektrische Erregbarkeit blieb während des Starreablaufs oft erhalten. In verschiedenen Versuchen konnte ich feststellen, daß die automatischen Bewegungen den Starreeintritt überdauerten oder mit Eintritt der Starrekontraktion wieder erschienen, um bis zur Lösung über den Höhepunkt der Kontraktion hinaus anzuhalten. Die Schilderung eines derartigen Versuchs (s. Abb. 6) soll das näher erläutern.

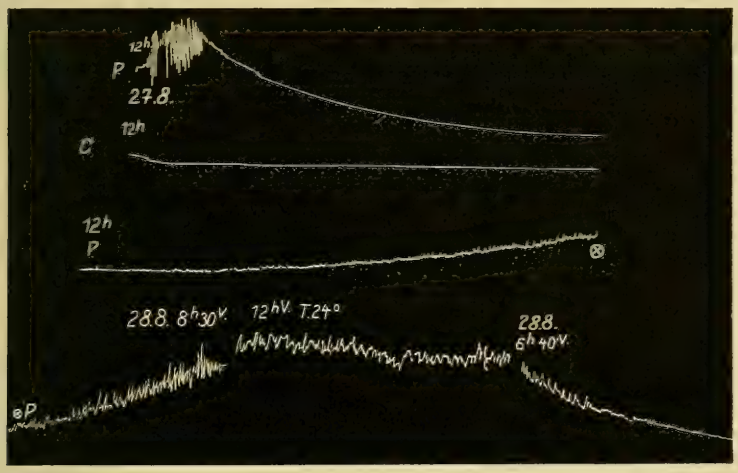

Abb. 6. Cardia- (*C*) und Pyloruspräparat (*P*) ohne Schleimhaut (C.-M.- und P.-M.-Präparat). — Gleichzeitiges Auftreten von Automatie und Totenstarre. — Verkleinerung auf $^{7}/_{12}$ Originalgröße.

Versuch Nr. 16. 27. VIII. 1919. Rana esculenta ♂. Zimmertemperatur 20°. Dekapitiert 11^{h} 45′. Zwei Magenpräparate nach der typischen Methode: Abpräparieren der Schleimhaut: M.-Präp. Versuchsbeginn 12^{h}. Kardiapräparat zeigt weder Automatie noch Starre (s. untere Kurve). Pyloruspräparat (s. obere Kurve): zu Beginn des Versuchs 35′ deutliche Automatie mit geringer Tonuszunahme, dann langsame stetige Tonusabnahme (analog den Versuchen Rothbergers am Herzen als primäre Dilatation zu bezeichnen). Dann 15^{h} nach Versuchsbeginn Eintritt der Starrekontraktion, und damit setzen zugleich bzw. schon 2—3 Stunden vorher automatische Kontraktionen ein, die an Stärke der Einzelkontraktion bis zum Höhepunkt der Starrekontraktion weiter zunahmen. Diese dauert von 24—28^{h} nach Versuchsbeginn. Während dieser Zeit bestehen auch die automatischen Kontraktionen unverändert fort, um dann auf dem absteigenden Schenkel bis zur Lösung der Starre, 32^{h} nach Beginn des Versuchs wieder geringer und geringer zu werden, und dann endlich wieder im Augenblick, in dem die Kurve die alte Horizontale erreicht hat, zu sistieren. Die Kurve zeigte dann in den nächsten 12^{h} noch ein geringes Absinken (Rothbergers sekundäre Dilation). Aus diesem Versuch ergibt sich demnach das Auftreten einer über die ganze Dauer der Starre sich erstreckenden Automatie, die ohne jeglichen äußeren Reiz (Präparat war zu Beginn in der „feuchten Kammer" suspendiert, und darin über die ganze Dauer des

Versuchs belassen worden) nach einer Pause von über 12^h wieder spontan eingesetzt hatte. Ein ähnlicher Versuch, bei dem neben der in der Starre beobachteten Automatie elektrische Reizungen hinzutreten, muß hier jedenfalls näher beschrieben werden (s. Abb. 7).

Versuch Nr. 43. 15. IX. 1919. Rana esculenta ♀. Zimmertemperatur 22°. Dekapitiert 4^h. Zwei Präparate ohne Schleimhaut. Versuchsbeginn 4^h 10'. — Kardiapräparat: Keine Automatie, frühzeitiger Eintritt einer geringen Starre nach etwa $^1/_2{}^h$, dabei noch ganz geringe elektrische Erregbarkeit bis 6^h nach Versuchsbeginn.

Pyloruspräparat: Sofort einsetzende, kräftige Automatie. Nach $1^1/_2{}^h$ erste elektrische Reizung von nur wenigen Sekunden; deutliche Summation des elektrischen Reizes zu den automatischen. Hiernach bei geringer Tonusabnahme Kleinerwerden der Einzelkontraktionen, die als solche gerade noch erkennbar bleiben, um dann mit dem $1^3/_4{}^h$ nach Versuchsbeginn eintretenden Starreanstieg wieder an Stärke zuzunehmen. Eine im aufsteigenden Schenkel nach $3^1/_2{}^h$ erfolgende Reizung ergibt deutliche Wirkung; auch noch nach 6^h auf dem Höhepunkt der Starre deutliche Reaktion. Es zeigt sich wieder ausgeprägte Summation des elektrischen

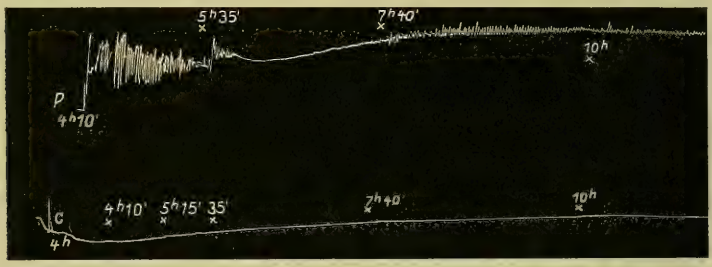

Abb. 7. Pylorus- (*P*) und Cardiapräparat (*C*) ohne Schleimhaut (P.-M.- und C.-M.-Präparat). — Automatie, elektrische Reizungen (×), und Totenstarre bei *P*. — Verkleinerung auf $^1/_2$ Originalgröße.

Reizes zu dem automatischen. Nachdem die Starre ihren Höhepunkt überschritten hat, nehmen die automatischen Kontraktionen rasch an Höhe ab, um dann etwa mit Lösung der Starre aufzuhören. Die elektrische Erregbarkeit blieb noch einige Stunden länger, wenn auch nur bei ganz geringen Reizausschlägen erhalten. 18^h nach Versuchsbeginn wurde der letzte, positive Ausschlag registriert. In anderen Fällen ist auch ein Fortbestehen der automatischen Bewegungen von Anfang an und auch während des Starrenanstiegs zu beobachten. Doch nahm die Höhe der Einzelkontraktion in dem in Abb. 8 wiedergegebenen Versuche (Kardiapräparat mit Schleimhaut) merklich ab, um dann aber mit der Annäherung an den Höhepunkt der Starre sogar wieder zuzunehmen. In einem Versuche (Abb. 9), in dem das C.M.-Präparat außer einer sofort einsetzenden Contractur keine Veränderungen aufwies, nahm die während der primären Dilation außerordentlich gestiegene Kontraktionshöhe unmittelbar vor dem nach 6^h steil einsetzenden Starrebeginn soweit ab, daß die automatischen Bewegungen sich nur schwach über der dadurch treppenförmig werdenden Kurve des Starreanstiegs superponierten. Doch blieben sie während der $8^1/_2{}^h$ nach Versuchsbeginn einsetzenden Starrelösung 16^h lang bis fast zu deren Vollendung noch deutlich registrierbar erhalten.

Die hier angeführten Versuche zeigen, daß der Starreeintritt die Erregbarkeit des Glattmuskelpräparates nicht zu lähmen braucht. Denn die postmortale Erregbarkeit, in Form der automatischen rhyth-

mischen Kontraktionen, tritt sogar unter Umständen gerade während der Starre wieder deutlich in Erscheinung, und die elektrische Erregbarkeit scheint durch die Starre zu erst nur soweit direkt beeinflußt zu werden, daß die Höhe der Einzelkontraktion durch die allgemeine Tonuszunahme vermindert wird. Das Aufhören der Erregbarkeit hängt dann erst mit den weiteren während und nach Lösung der Starre einsetzenden Absterbeerscheinungen zusammen und noch nicht mit dem Vorgang der Starreentwicklung. Die Starre stellte auch nicht die letzte maximale Verkürzung des absterbenden Muskels dar, denn sonst wäre es nicht möglich, daß während der Starre. und zwar während des Höhepunktes derselben noch automatische oder durch elektrischen Reiz hervorgerufene Kontraktionen superponiert vorkämen. Am Herzen beobachtete Rothberger[1]) schon ähnlichen Kurvenablauf bei der Totenstarre; er fand ebenfalls in mehreren Fällen „sekundäre" Kontraktionen während des Ablaufs der Starre, die aber seiner Anschauung nach nicht als Teilerscheinung der Starrekurve des betreffenden Herzteils anzusehen ist, sondern als noch fortgeleitete Pulsationen des zuletzt absterbenden rechten Herzohrs. Auf die Deutung ist unlängst Dr. Eckstein[2]) in seiner Arbeit über die Totenstarre des Herzens auf Grund neuer Beobachtungen ausführlich eingegangen. Im Gegensatz zu den Versuchen am Herzen handelt es sich hier aber nicht um ein Präparat von verschiedenen Muskelabschnitten, wie Vorhof und Kammer beim Herzen, sondern der Pylorusabschnitt des Froschmagens darf wohl als einheitliches Muskelindividuum aufgefaßt werden. Und hier ergeben sich nun an ein- und demselben Muskelindividuum Automatie und Starre zu gleicher Zeit.

Die Kardinalfrage, die hier im Mittelpunkt steht, wie sie auch in der Deutung der früheren Versuche am quergestreiften Muskel (Mangold, Fletcher, Winterstein) eine Hauptrolle spielt, ist die Frage, ob ein Teil der Muskelfasern überhaupt nicht in Starre eintritt. Und Frey[3]) vertritt beim quergestreiften Muskel die Anschauung, daß „es denkbar wäre, daß ein Teil der Fasern, und vielleicht gerade die oberflächlichen, der Totenstarre überhaupt entgehen und noch Reizbarkeit zeigen zu einer Zeit, zu der die übrigen bereits aus der Starre herausgetreten sind".

Dieser Ansicht entsprechend wäre es auch bei meinen Versuchen denkbar, daß nur ein Teil der Fasern in Starre eingetreten war. Dieser Starreeintritt bestimmter Elemente hätte dann als Reiz auf die davon nicht betroffenen Fasern wirken müssen, die dadurch wieder zu auto-

[1]) Rothberger, l. c.

[2]) Eckstein, Die Totenstarre des Herzens. Arch. f. d. ges. Physiol. **181**, 183. 1920.

[3]) Frey, Allgemeine Physiologie der quergestreiften Muskeln. Nagels Handbuch Bd. 4.

matischen rhythmischen Kontraktionen angeregt wurden. Dagegen scheint wieder der ganze Ablauf dieser automatischen Kontraktionen zu sprechen, die synchron mit der ganzen Starreentwicklung ein Anschwellen und Abfallen in Stärke und Rhythmus zeigen, so als ob Automatie und Starre an denselben Elementen durch analoge Prozesse ausgelöst würden.

Nach den Beobachtungen Fletchers[1]) und Wintersteins[2]) kann nun genügende Sauerstoffzufuhr den Eintritt der Starre überhaupt verhindern, oder wenn eine solche eingetreten, ihren Ablauf hemmen. Ein gewisser Gehalt von Sauerstoff ist ja in der „feuchten Kammer" und damit auch in einem derartigen Muskelpräparat zweifellos vorhanden. Und damit bestünde die Möglichkeit, daß der ganze Muskel wohl in einen Zustand der Starre eintrete, diese aber nur eine partielle würde, deren Grad abhängig ist von dem gerade vorhandenen Gehalt des betreffenden Präparats an Sauerstoff. Hört die Starre auf, dann wird auch infolge der Umsetzungsprozesse innerhalb des Muskels der Gehalt an Sauerstoff derartig vermindert sein, daß ein Weiterfortbestehen der automatischen Bewegungen nicht mehr möglich ist, wenn vielleicht auch noch äußere Reize, elektrische, chemische, eine geringe Wirkung zu entfalten vermögen, bis die Absterbeerscheinungen einen noch stärkeren Grad erreicht haben. Was hier am Glattmuskelpräparat denkbar ist, ließe sich in analoger Weise auch am Herzen erklären. Und Rothbergers sekundäre Erhebungen könnten wohl auch auf solch partielle Starre verbunden mit noch rhythmischer Automatie desselben Herzens beruhen.

Eine eigenartige Form der Kurve — im aufsteigenden Schenkel der Starrekontraktion — wurde an mehreren Präparaten, besonders bei relativ frühzeitigem Eintritt der Starre beobachtet. Dabei findet sich mehrfach ein treppenförmiger Anstieg, wie ihn in ähnlicher Weise Frey[3]) beim quergestreiften Muskel erwähnt. Er weist darauf hin, daß eine Deutung dieses „Anstiegs in Stufen" bis jetzt noch nicht gegeben ist.

Wenn ich nun diese Kurvenform mit einer solchen vergleiche, bei der noch Automatie während des Starreablaufs bestand, so hat es den Anschein, als ob wohl noch der Anstieg einer superponierten automatischen Kontraktion erfolgt wäre, während die Wiederausdehnung infolge der zunehmenden allgemeinen Starre nicht mehr stattfinden konnte. Eckstein hat diese Erscheinung in seiner Arbeit über die Totenstarre des Herzens eingehender diskutiert. So kommt denn die Form eines stufenförmigen Anstiegs zustande (s. Abb. 8 und 9).

[1]) Fletcher, l. c.
[2]) Winterstein, l. c.
[2]) Frey, l. c.

Demnach würde es sich dann um einen durch die allgemeine Starre bedingten Kontraktionsrückstand einzelner automatischer Kontraktionen handeln. Ob dies in ähnlicher Weise auch für den quergestreiften Muskel gilt, oder ob hier wie dort in derartigen Fällen einzelne Faserzüge nacheinander in Starre eintreten und dadurch diese Form zustande bringen, sei dahingestellt.

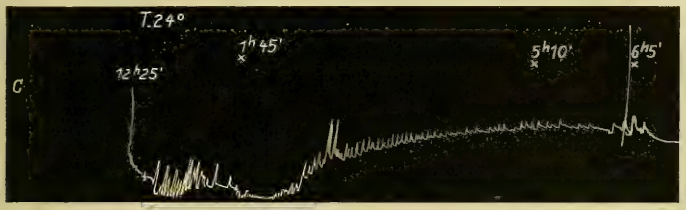

Abb. 8. Cardiapräparat mit Schleimhaut (C.-S-.M.-Präparat). Automatie während der Dilatation und während der Starre bis zum Beginn der Lösung. — Verkleinerung auf $^1/_2$ Originalgröße

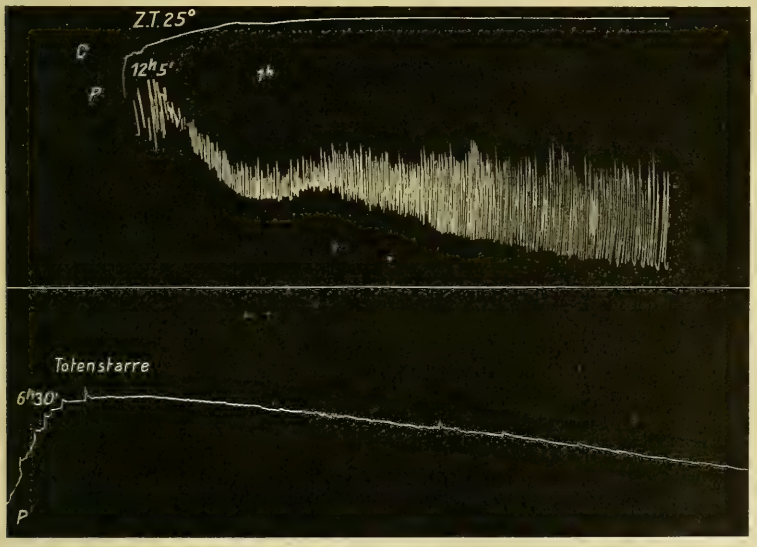

Abb. 9. Cardia- (*C*) und Pyloruspräparat (*P*) ohne Schleimhaut (C.-M.- und P.-M.-Präparat). — Automatie und Totenstarre bei *P*. Untere Kurve Fortsetzung der oberen. — Verkleinerung auf $^1/_2$ Originalgröße.

Wie sehr äußere Einflüsse auf den frühzeitigen oder späteren Eintritt der Starre einwirken können, ist schon weiter oben erwähnt. Jedenfalls besteht offenbar von einem bestimmten Zeitpunkt ab eine Starrebereitschaft [Mangold[1])], und ist von diesem Zeitpunkt an

[1]) Mangold, Über Automatie, Erregbarkeit und Totenstarre in verschiedenen Teilen des Froschmagens. Freiburger Med. Ges. 20. I. 1920. Dtsch. med. Wochenschrift 1920. Nr. 16.

eine Auslösung des Starreeintritts durch äußere Momente möglich. Dies ergibt sich aus dem Verlauf der Kurven, da es bei einigen Versuchen gelang, durch elektrische Reizung den Eintritt der Starre überhaupt erst auszulösen, oder wo ein solcher im Gange war, denselben zu beschleunigen.

Folgender Versuch diene als Beispiel (Abb. 10):

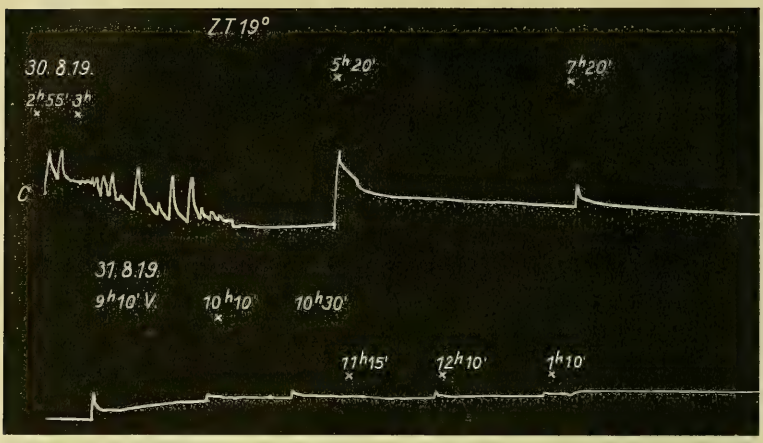

Abb. 10. Cardiapräparat (*C*) mit Schleimhaut (C.-S.-M.-Präparat). Automatie, elektrische Reizungen (×) und Totenstarre. — Verkleinerung auf $^2/_3$ Originalgröße.

Versuch Nr. 20. 30. VIII. 1919. Rana esculenta ♀. Zimmertemperatur 19°. Dekapitiert 2^h 45′. Versuchsbeginn 2^h 55′.

Zwei Magenpräparate mit Schleimhaut nach der typischen Methode:

Phyloruspräparat zeigt keine Automatie, keine Starre, nur geringe Reaktion auf faradische Reizung während $4^1/_2{}^h$.

Kardiapräparat: Automatische Kontraktionen während 1^h 40′ unter geringer Tonusabnahme bis zum Übergang in die Horizontale. Zwei elektrische Reizungen nach 2^h 20′ und 4^h 20′ geben deutlichen Ausschlag mit Kontraktionsrückstand von längerer Dauer, der sich jedoch wieder durch völliges Absinken des Hebels ausgleicht. $19^1/_4{}^h$ nach Versuchsbeginn (9^h 10′ v. 31. VIII. 1919) elektrische Reizung: deutlicher Ausschlag; nach geringem Absinken etwa bis zur halben Höhe des Kontraktionsausschlags langsames, stetiges Ansteigen der Kurve, das durch nochmalige Reizungen nach 1 Stunde und weiteren 40′ noch gesteigert wird, während dann weitere Reizungen (10^h 50′, 12^h 10′—1^h 10′) keine weitere Steigerung der Starre bei im übrigen positivem, wenn auch noch geringen Reizausschlag (bis 23δ nach Versuchsbeginn) hervorzurufen vermögen. Dieser Starrebeginn auf Reiz führt, wie Mangold (l. c.) bereits hervorgehoben hat, zu der Deutung, daß hier eine Starrebereitschaft bestand, die ohne jenen äußeren Anlaß wohl gar nicht zur Starre geführt haben würde, die ja auch in anderen Fällen tatsächlich ausbleibt. Vielleicht wäre das Präparat noch spontan in die Starre eingetreten, offenbar haben aber die durch den elektrischen Reiz bedingten Stoffwechselumsetzungen den Starreeintritt zum mindesten beschleunigt, wenn nicht überhaupt ausgelöst.

Die gleiche Beeinflussung des Starreeintritts durch elektrische Reizung zeigt auch die Abb. 11 in der Kurve des C. M.-Präparates, und ebenso Abb. 12 in der Kurve des P. M.-Präparates.

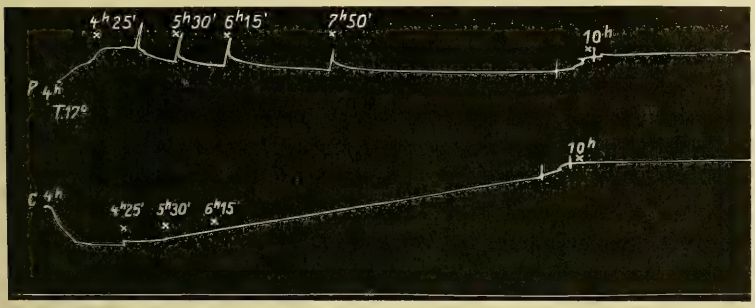

Abb. 11. Pylorus- (*P*) und Cardiapräparat (*C*) ohne Schleimhaut (P.-M.- und C.-M.-Präparat). Elektrische Reizung und Starrebeginn beim C.-M.-Präparat. — Verkleinerung auf $^2/_3$ Originalgröße.

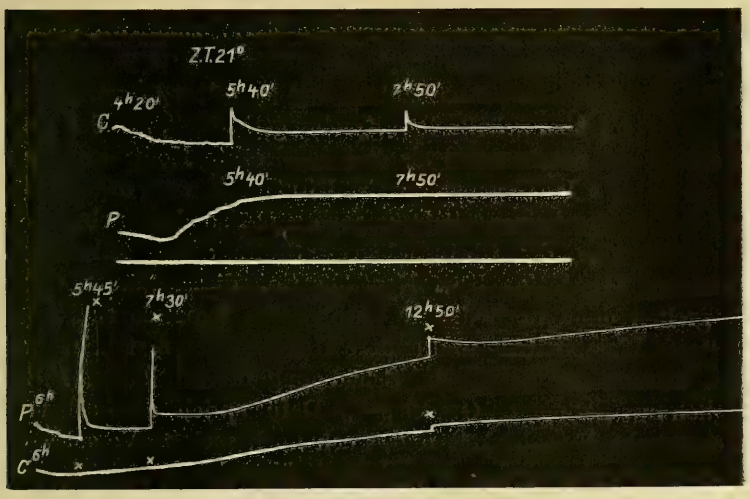

Abb. 12. Oben: Cardia- (C) und Pyloruspräparat (*P*) mit Schleimhaut (C.-S.-M.- und P.-S.-M.-Präparat). — Unten: Cardia- (*C*) und Pyloruspräparat (*P*) ohne Schleimhaut (C.-M.- und P.-M.-Präparat). Elektrische Reizung und Starrebeginn beim P.-Präparat. — Verkleinerung auf $^3/_7$ Originalgröße.

Über die modernen Theorien vom Wesen der Totenstarre finden sich genaue Literaturangaben vor allem bei Naumann[1]), der die verschiedenen Theorien bespricht und sich der „Quellungstheorie", wie

[1]) Naumann, Untersuchungen über den Gang der Totenstarre. Arch. f. d. ges. Physiol. **169**, 517. 1917.

sie von Fürth und Lenk[1]) ausgebaut, und von Fürth[2]) neuerdings begründet wurde anschließt. Die neuesten Arbeiten auf diesem Gebiet sind die von Herzfeld und Klinger[3]) die, bei ihren chemischen Studien über das Wesen der Muskelkontraktion überhaupt auch zu bestimmten Schlüssen über das Wesen der Totenstarre gelangen.

Im Gegensatz zu der alten Gerinnungstheorie sehen sie, wie einst früher, wenn auch von ganz anderen Überlegungen ausgehend, Nysten, in der Totenstarre nun wieder eine „regelrechte Kontraktion".

Im Anschluß an ihre Auffassung über die gewöhnliche Muskelkontraktion als rasch erfolgender erhöhter Wasserbindung in den Fibrillen infolge Bildung von Milchsäure und anderen niederen Fettsäuren, und ebenso raschem Verlust dieses erreichten Wassergehaltes infolge Abspaltung dieser „fibrillenaktiven" Säuren sehen sie auch die Totenstarre nach denselben chemischen Prozessen ablaufen. Nur findet hier nach Aussetzen der Blutzirkulation eine Verschiebung der Säurebildung und Säureverbrennung statt, im Sinne einer vermehrten Säurebildung und einer Abnahme des oxydativen Abbaus dieser Säuren infolge Zurückgehens des Sauerstoffgehalts. Dadurch kommt es dann zur typischen, dauernden Verkürzung, wie sie gerade für die Totenstarre charakteristisch ist.

Damit deckt sich ihre Anschauung, wie sie selbst hervorheben, mit der von Fürth früher geäußerten „Quellungstheorie", nur daß sie eben den Vorgang der Starre dabei als eine regelrechte Kontraktion wieder festgelegt haben. Im Gegensatz zu v. Fürth sehen sie dagegen in der Lösung der Starre keinen Gerinnungsvorgang, sondern nehmen allein ein Verschwinden der fibrillenaktiven Stoffe durch teilweise noch stattfindende Oxydation bzw. Neutralisation dieser Säuren an. Daneben greifen dann noch andere autolytische Prozesse ein, wodurch ein weiterer Wasserentzug und andere Umsetzungen statthaben. Doch soll bei Lösung der Starre die Schädigung der fibrillären Elemente anfänglich nur geringeren Grades sein. Dafür spricht die noch vorhandene chemische Erregbarkeit und, auch nach meinen Versuchen, das Fortdauern der elektrischen Erregbarkeit über den Eintritt und unter Umständen auch noch über die Lösung der Starre hinaus. Daß dann die fortschreitende Autolyse diese durch weitere Schädigung bald aufheben werde, nehmen sie ohne weiteres an.

Meine Versuche haben nun erwiesen, daß neben der Dauerkontraktion in der Starre superponiert noch Einzelkontraktionen sehr wohl

[1]) Fürth und Lenk, Die Bedeutung von Quellungs- und Entquellungsvorgängen für den Eintritt und die Lösung der Totenstarre. Biochem. Zeitschr. **33**, 341. 1911.

[2]) O. von Fürth, Die Kolloidchemie des Muskels und ihre Beziehungen zu dem Problem der Kontraktion und der Starre. Ergebn. der Physiol. **17**, 363. 1919.

[3]) Herzfeld und Klinger l. c.

vorkommen können. Gerade von der Zeit des Starreeintritts an, vielleicht durch die nun vermehrte Säurebildung als auslösender Reiz, kann neben der allgemeinen Dauerverkürzung, wohl bei Vorhandensein eines bestimmten Sauerstoffgehaltes, der Ablauf einer spontanen Automatie in Form der superponierten Einzelkontraktionen sehr gut noch möglich sein, wenn auch oft in vermindertem Maße als zuvor. In diesem Sinne sind auch die Kontraktionsrückstände automatischer Natur und durch elektrische Reizung beim Starreanstieg zu deuten, dafür spricht der durch elektrische Reize zu erzielende Starreeintritt im geeigneten Zeitpunkt. Und daß auch die elektrische Erregbarkeit über den Höhepunkt der Starre und selbst die Lösung der Starre hinaus anhalten kann, beweisen auch meine Versuche wieder. Wenn die Reize auch nur noch geringe Wirkung zu entfalten vermögen — infolge der zunehmenden Zersetzungsprozesse —, so hören sie doch erst bei weiterer Zunahme der Absterbeerscheinungen auf. Die Frage, ob ein in allen seinen contractilen Elementen völlig starrer Muskel noch erregbar sein kann, oder sogar nach Verlust seiner Erregbarkeit diese wieder erlangen kann, ist damit zwar noch nicht entschieden. Immerhin beweisen sie, ebenfalls wieder im Sinne Mangolds, daß die Starre eines Muskels die Erregbarkeit noch nicht ohne weiteres aufzuheben vermag, ja, daß die Erregbarkeit in der Starre sogar wieder zunehmen kann, wie das Wiederauftreten der Automatie zeigt.

Zusammenfassung.

1. Die spontanen automatischen Bewegungen treten an sämtlichen Abschnitten des Froschmagens auf; nur findet sich ein Unterschied, je nachdem es sich einerseits um die Pars cardiaca oder den Fundusabschnitt (Corpus), andererseits um die Pylorushälfte des Magens handelt.

2. Nach Versuchen an derartigen Magenpräparaten mit Belassung bzw. Abtrennung der Schleimhaut (und Submucosa) überwiegt in den proximal gelegenen Abschnitten der Schleimhautanteil, wohl durch Vermittlung des Meissnerschen Plexus, bei der Auslösung der spontanen Automatie, während in dem Pylorusabschnitt das Automatiezentrum in der Muscularis selbst, und hier wohl hauptsächlich in dem Plexus Auerbach gelegen ist.

3. Dabei ist nach den Versuchen am Pyloruspräparat mit und ohne Schleimhaut anzunehmen, daß die Pylorusgegend von den in der Schleimhaut gelegenen nervösen Gebilden hemmend, vielleicht regulatorisch, beeinflußt wird.

4. Dem Verhalten der Automatie entsprechen die Unterschiede in der Reaktion auf elektrische, faradische Reizung, je nach Kardiea- oder Pyloruspräparat mit oder ohne Schleimhaut.

5. Die Totenstarre der glatten Muskulatur des Froschmagens ist keine maximale Kontraktion, denn es kommen superponiert noch automatische Kontraktionen vor.

6. Die automatische wie auch die elektrische Erregbarkeit geht mit dem Eintritt der Totenstarre nicht verloren. Die automatischen Kontraktionen wie die registrierbare Contractilität auf elektrischen Reiz können während der Totenstarre bestehen bleiben, erstere auch aufs neue wieder eintreten und bis zur Vollendung der Starrelösung andauern.

7. Auch hiernach braucht also die Totenstarre nicht die letzte vitale Kontraktion zu sein.

8. In manchen Fällen besteht eine Starrebereitschaft und wird die Starreverkürzung erst durch elektrische Reizung hervorgerufen.

Zum Schlusse bleibt mir noch die Pflicht, Herrn Geheimrat von Kries für die Überlassung eines Arbeitsplatzes im physiologischen Institut zu Freiburg, sowie Herrn Professor Mangold für die Anregung zu der Arbeit und die mir dabei gewährte Unterstützung ergebenen Dank zu sagen.

Über den feineren Mechanismus der Totenstarre und die Erregbarkeit des totenstarren Muskels.

Von
Ernst Mangold.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Freiburg i. B.)

(Eingegangen am 6. März 1920.)

Die vorhergehende Arbeit von Hecht[1]) über die Totenstarre an der glatten Muskulatur und die entsprechende von Eckstein[2]) über das Herz berühren ein Problem, das in der physiologischen Literatur noch kaum erwähnt und gewürdigt worden ist. Und doch scheint mir die Lösung der Frage, in welcher Weise sich die einzelnen contractilen Elemente im Muskel an der Entwicklung der Totenstarre beteiligen, nicht nur die Vorbedingung für eine klare Anschauung von dem feineren Mechanismus dieser physiologischen Erscheinung zu bilden, sondern auch eine Voraussetzung für die Weiterarbeit der kolloidchemischen Erforschung der Totenstarre und für die bisher keineswegs im erwünschten Ausmaße angebahnte Zusammenarbeit der chemischen mit der physikalischen Physiologie auf diesem Gebiete.

Die nunmehr vorliegenden Ergebnisse gestatten aber wenigstens, zu näheren Vorstellungen von den Verkürzungsvorgängen im Muskel bei der Totenstarre zu gelangen und die in betracht kommenden Möglichkeiten soweit gegeneinander abzuwägen, daß eine Präzisierung der Fragestellung für die weiteren Untersuchungen gewonnen werden kann.

Insbesondere lassen sich aus dem experimentell jetzt bis zu einem gewissen Grade geklärten Verhältnis zwischen Totenstarre und Erregbarkeit des Muskels, wie mir scheint, nicht unwichtige Schlüsse auf die dabei beteiligten Verkürzungsvorgänge der contractilen Elemente ziehen.

Durch die Versuche von Hecht hat sich auch für die glatte Muskulatur bestätigt, daß die Totenstarre nicht die letzte vitale

[1]) P. Hecht, Automatie und Totenstarre am Magen des Frosches. Arch. f. d. ges. Physiol. **182**. 1920.

[2]) A. Eckstein, Über die Totenstarre des Herzens. Arch. f. d. ges. Physiol. **181**, 183. 1920. Vorl. Mitt. i. d. Freiburger Med. Ges. Jan. 1920. Deutsche med. Wochenschr. 1920.

Kontraktion zu sein braucht[1]), und daß ihr Eintritt und ihre Entwicklung die automatische oder elektrische Erregbarkeit selbst eines so kleinen Muskelindividuums, wie die von ihm verwandten Froschmagenstreifen es waren, nicht aufhebt. Das gleiche konnte Eckstein für totenstarre Teile vom Herzen erweisen. Für die quergestreifte Skelettmuskulatur von Kalt- und Warmblütern hatte ich[2]) seinerzeit die Tatsache festgestellt, daß die elektrische Erregbarkeit in Na-Cl-Lösung den Eintritt und selbst die Lösung der Totenstarre überdauern, auch nach vorherigem Verschwinden wieder auftreten kann. Von der Frage, ob dabei die Erregbarkeit der betreffenden Muskeln auf der Mitwirkung solcher Fasern beruht, die sich selbst mehr oder minder in Starre befanden oder befunden hatten, oder auf solchen, die der sonst allgemeinen Totenstarre vielleicht entgangen waren, sah ich damals noch ab, da die Versuche aus äußeren Gründen ihren Abschluß fanden. Die Frage wurde dann von Winterstein[3]) angeschnitten, der zwar selbst darauf hinwies, daß wir noch kein Kriterium für die Vollständigkeit der Starre besitzen, aber doch meinen Versuchen gegenüber es für wahrscheinlich hielt, daß es sich um Muskelfasern gehandelt habe, die, ohne starr geworden zu sein, ihre Erregbarkeit infolge Mangels an Na.-Salzen verloren hatten und sie beim Einlegen in NaCl-lösung wieder gewannen. Auch v. Frey[4]) sprach im Anschluß an meine Versuche die Möglichkeit aus, daß ein Teil der Fasern eines Muskels, vielleicht gerade die oberflächlichen, der Erstarrung überhaupt entgehen und noch Reizbarkeit zeigen könne zu einer Zeit, in der die übrigen bereits wieder aus der Starre herausgetreten sind. Diese Deutungen waren durch die Versuche von Fletcher[5]) nahegelegt, der die schon seit Humboldt (1795), Liebig[6]) und Hermann[7]) bekannte, die Erregbarkeit verlängernde Wirkung des Sauerstoffs untersuchte und dabei fand, daß Froschmuskeln in reinem O_2 überhaupt nicht, der Sartorius auch schon an der Luft meist nicht starr werden, wie es Winterstein[8]) dann auch für Säugermuskeln nachweisen konnte.

[1]) E. Mangold, Über Automatie, Erregbarkeit und Totenstarre in verschiedenen Teilen des Froschmagens. Freiburger Med. Ges. Jan. 1920. Deutsche med. Wochenschr. 1920. Nr. 16.

[2]) E. Mangold, Über die postmortale Erregbarkeit quergestreifter Warmblütermuskeln. Arch f. d. ges. Physiol. **96**, 498. 1903. Vorl. Mitt. im Zentralbl. f. Physiol. **16**, 89. 1902.

[3]) Winterstein, H. Über die physiologische Natur der Totenstarre des Muskels. Arch. f. d. ges. Physiol. **120**, 225. 1907.

[4]) v. Frey, Allgemeine Physiologie der quergestreiften Muskeln. Nagels Handbuch d. Physiol. **4**, 464. 1909.

[5]) Fletcher, The relation of oxygen to the survival metabolism of muscle. Journ. of physiol. **28**, 474. 1902.

[6]) J. v. Liebig, Arch. f. Anat., Physiol. u. wiss. Med. 1850, S. 393.

[7]) Hermann, Untersuchung über den Stoffwechsel der Muskeln. Berlin 1867. Hirschwald. [8]) Winterstein, l. c.

Nach den Ergebnissen von Eckstein und Hecht, die an totenstarren Herzteilen, bzw. an kleinen totenstarren Magenstreifen gleichzeitig noch automatische und elektrische Erregbarkeit registrieren konnten, erhebt sich aufs neue die Frage nach der Identität oder Nicht-Identität der erregbaren und der in Totenstarre befindlichen contractilen Elemente.

Zunächst beweisen die Beobachtungen, daß die Totenstarre an sich die automatische Reizbildung in der Magenwand wie im Herzen nicht ungünstig beeinflußt, und daß sie auch die Leistungsfähigkeit der Muskulatur anfangs nicht zu verringern braucht. Nach der gelegentlich zu beobachtenden Zunahme der Höhe der automatischen Kontraktionen während des Anstieges der Totenstarre ließe sich für solche Fälle sogar vielleicht auf eine durch diesen bedingte zeitweise Steigerung der Erregbarkeit schließen, während es für die Synchronie der wieder einsetzenden Automatie mit dem Beginn der Starre noch dahingestellt bleibt, ob etwa die zur Starre führenden chemischen Vorgänge als Reiz wirken, oder ob die wiederkehrende Automatie die Muskulatur im Zustand der Starrebereitschaft[1]) trifft und so auf die Entwicklung der Totenstarre einen auslösenden Einfluß übt. Jedenfalls drängen auch derartige, mehr vereinzelte Beobachtungen auf die Lösung der Frage nach der Beteiligung der Muskelelemente an den automatischen oder künstlichen Reizkontraktionen und an der Totenstarre hin, die sich auf dem Grundproblem aufbaut:

Können die gleichen morphologischen und funktionellen Einheiten eines Muskels (Muskelfasern, -zellen, -elemente, -fibrillen) sich gleichzeitig an der Totenstarreverkürzung und an automatischen oder auf elektrische Reizung hin erfolgenden Reizkontraktionen beteiligen?

Am einfachsten wäre die Frage in negativem Sinne entschieden, wenn der Nachweis gelänge, daß ein Muskel auf der Höhe der Totenstarre niemals eine dieser superponierte Reizkontraktion ausführen könne. Nun zeigen aber die Herz- und Magenkurven gerade derartige Kontraktionen, und es entsteht die weitere Frage, ob sich diese erregbaren Muskeln auf der Höhe der Totenstarre, d. h. in maximaler Starre, befanden oder nicht. In bejahendem Falle müßte zugegeben werden, daß totenstarre Muskelelemente zugleich doch nach Reizkontraktionen auszuführen imstande seien. Der Fall wäre aber nur zu bejahen, wenn man gleichzeitig annehmen oder nachweisen könnte, daß das Verkürzungsmaximum einer Reizkontraktion höher liegt als das der Totenstarre. Wird das Verkürzungsmaximum für beide dagegen gleich groß angenommen, so konnte die Starre in diesen Fällen keine maximale

[1]) Mangold, s. S. 206 Anm. 1 u. Deutsche Physiol. Ges. Hamburg. Mai 1920.

sein, und die superponierten Reizkontraktionen waren dadurch möglich, daß ein Teil der Muskelelemente nicht an der Starre beteiligt und daher noch erregbar war.

Hier macht sich nun der Mangel unserer Kenntnis über das quantitative Verhältnis des Verkürzungsmaximums der Totenstarre zu dem der Reizkontraktion geltend. Auch auf diese Frage werfen aber die Versuche von Eckstein und Hecht einiges Licht. Am Herzen, bei dem ja das Alles-oder-Nichts-Gesetz einen gewissen Maßstab für die Vollkommenheit der postmortalen Reizkontraktionen gibt, zeigte es sich nämlich, daß die Totenstarre plus superponierte Kontraktion wohl niemals einen höheren Verkürzungsgrad erreichte, als die vor der Starre registrierte automatische oder auf künstlichen Reiz erfolgende maximale Kontraktion. Hiernach ergibt sich am einfachsten die Wahrscheinlichkeit, daß die Totenstarre keine maximale Verkürzung darstellte, und daß dieses Defizit an der maximalen Verkürzung durch die Nichtbeteiligung eines gewissen Teiles von contractilen Elementen bedingt war, die anderseits noch erregbar und auf Reiz kontraktionsfähig waren.

Daß die Totenstarre keineswegs immer in allen Teilen eines muskulösen Organs gleichmäßig aufzutreten braucht, gilt nach Ecksteins Herzversuchen nicht nur für die verschiedenen Teile des Herzens (Vorhöfe, Kammern), sondern nach seinen Versuchen an Papillarmuskeln des Meerschweinchenherzens auch für benachbarte Faserbündel.

Auch in den Froschmagenversuchen ergibt sich, soweit sich dies aus dem unter ziemlich gleichen Versuchsbedingungen gewonnenen Kurvenmaterial ersehen läßt, besonders am Pyloruspräparat mit und ohne Schleimhaut, eine völlige Übereinstimmung zwischen der durchschnittlich erreichten Kontraktionshöhe bei maximaler Reizung am frischen Präparat und der größten Starreverkürzung; am Kardiapräparat ohne Schleimhaut war nur ein geringer Unterschied, am Kardiapräparat mit Schleimhaut dagegen ein beträchtliches Überwiegen der Reizkontraktionshöhe festzustellen. Freilich darf hierbei nicht außer acht gelassen werden, daß hier als Nullage, von der aus der Verkürzungsgrad gemessen wurde, nur der tiefste Punkt der dem Versuchsbeginne regelmäßig folgenden „primären Dilatation" genommen werden konnte und für diese wieder nicht sicher zu beurteilen war, ob sie jedesmal den gleichen und einen maximalen Tonusfall erreichte. Überhaupt stellt sich derartigen quantitativen Versuchen an der glatten Muskulatur die veränderliche Tonus- und Ruhelage derselben entgegen, auf der sich jeweils die Reizkontraktionen oder auch die Totenstarre superponieren.

Im Anschluß an das Gesagte ergeben sich nun für die Entwicklung der Totenstarre und für die Entstehung der ihr superponierten automatisch oder künstlich bedingten Reizkontraktionen theoretisch eine

Anzahl von Möglichkeiten, die sich jeweils aus folgenden drei Feststellungen kombinieren:

1. Ist die Starre eine maximale, d. h. erreicht sie durch vollständigen Ablauf der ihr zugrunde liegenden kolloidchemischen Veränderungen den maximalen Verkürzungsgrad, oder ist sie eine submaximale, d. h. erreicht sie nicht den nach Maßgabe der kolloidchemischen Veränderungsmöglichkeit größten, sondern nur einen geringeren Verkürzungsgrad? In diesem Sinne hat Eckstein bereits von einer „unvollständigen" Starre gesprochen.

2. Ist die Starre eine totale, d. h. sind alle contractilen Elemente des Muskelindividuums daran beteiligt, oder ist sie nur eine partielle, an der sich nur ein Teil der contractilen Elemente beteiligt?

3. Ist die Starre eine gleichmäßige, d. h. beteiligen sich die kontraktilen Elemente in gleichem Maße daran, oder ist sie eine verschiedengradige, bei der sich die einzelnen Teile in verschiedenem Grade an der Starreverkürzung des Muskels beteiligen?

Die sich hieraus theoretisch ergebenden Möglichkeiten seien nun nach den bisher vorliegenden Erfahrungen auf ihre tatsächliche Wahrscheinlichkeit geprüft.

1 Totale gleichmäßige maximale Totenstarre, mit Superposition von a) totalen, oder b) partiellen automatischen oder durch künstlichen Reiz hervorgerufenen Kontraktionen.

Daß die Totenstarre überhaupt jemals tatsächlich den nach Maßgabe der kolloidchemischen Veränderungsmöglichkeit gegebenen größten Verkürzungsgrad erreicht, ist bisher nicht erwiesen. Eine maximale Totenstarre müßte stets zugleich eine totale und gleichmäßige sein. Bei Beteiligung nicht aller contractilen Elemente (partielle Starre) oder bei verschiedengradiger Beteiligung derselben muß die Starre aber immer submaximal (unvollkommen) bleiben. Und selbst bei gleichmäßiger Beteiligung aller Teile müßte auch noch die Gleichzeitigkeit der im gleichen Maße bis zum Maximum fortschreitenden Verkürzung in allen Teilen gewährleistet sein; sonst würde ein Teil der contractilen Elemente seine maximale Starre erst erreichen, wenn andere ihn schon überschritten haben, und die Starre des ganzen Muskels würde dadurch wieder niemals das Maximum einnehmen. Ein solches gleichzeitiges und gleichmäßiges Fortschreiten bis zum Höhepunkt ist aber nicht anzunehmen, da die außerordentlichen Verschiedenheiten im zeitlichen und quantitativen Verlauf der Starreentwicklung, die nach allen Untersuchungen über die Totenstarre auch bei möglichst gleichartigen Versuchsbedingungen zwischen einzelnen Muskeln und, wie wir sahen, selbst zwischen benachbarten Faserbündeln bestehen, entschieden für ein stets und allgemein ebenso unterschiedliches Verhalten zwischen den contractilen Elementen (Fasern, Zellen) eines und

desselben Muskelindividuums sprechen. Hiernach kann die Totenstarre eines Muskels niemals den der theoretischen Möglichkeit entsprechenden maximalen Verkürzungsgrad erreichen.

Wenn die beobachteten, auf der Höhe der Starre superponierten Kontraktionen einer maximalen Starre aufgesetzt wären, müßte das Verkürzungsmaximum der Reizkontraktion höherliegen als das der maximalen Totenstarre. Hierüber fehlen genauere Angaben. Nach den Versuchen von Eckstein und Hecht scheint die Superposition von Reizkontraktionen nur bei submaximaler Starre möglich zu sein und ist für die Reizkontraktion und Totenstarre ein ungefähr gleiches tatsächliches Verkürzungsmaximum anzunehmen. Dies würde sich zugleich als weiteres Argument für die Gleichartigkeit der diesen beiden Verkürzungsarten zugrunde liegenden physikalisch-chemischen Vorgänge verwerten lassen.

Die hier entwickelte Auffassung findet eine Analogie in der von v. Fürth[1]) gegebenen Deutung der Befunde von Schwenker[2]) über Superposition von Zuckungen auf die Säurecontractur des quergestreiften Muskels. v. Fürth meint, daß dabei die äußeren Schichten des Muskels unter dem Einflusse der Säuredurchtränkung in Contractur geraten waren, während die Säure die innersten Schichten noch nicht erreicht hatte, diese sich daher auf den elektrischen Reiz hin in normaler Weise kontrahieren konnten (S. 467).

Auf die gleiche Höhe der maximalen Säurecontractur mit der des Verkürzungsmaximums bei der Reizkontraktion weisen die Versuche von Kopyloff[3]) hin, nach denen selbst maximale Reize während des Bestehens einer Säurecontractur unwirksam blieben, falls diese Tetanushöhe erreicht hatte.

Auch Schwenker bezeichnet es für die Säurekontraktur als den idealsten Fall, daß dieselbe das Maximum erreiche, wobei dann die Erregbarkeit zu schwinden scheine. Als das Maximum der überhaupt auf Reize hin möglichen Verkürzung nimmt er die „Tetanushöhe bei maximalem Reiz" (S. 389). Daß diese aber nicht das größtmögliche Verkürzungsmaximum des Muskels darstellt, zeigen seine Versuche, in denen durch starke Gallenlösung Contracturen herbeigeführt wurden, deren Höhe die Tetanushöhe um ein beträchtliches Stück übertraf. Bemerkenswerterweise waren selbst in einem solchen Falle „auf der Höhe der Contractur bei elektrischer Reizung noch deutliche, allerdings

[1]) O. v. Fürth, Die Kolloidchemie des Muskels und ihre Beziehungen zu den Problemen der Kontraktion und der Starre. Erg. d. Physiol. **17**, 363. 1919.

[2]) G. Schwenker, Über Dauerverkürzung quergestreifter Muskeln, hervorgerufen durch chemische Substanzen. Arch. f. d. ges. Physiol. **157**, 371. 1914.

[3]) G. Kopyloff, Versuche über Säurecontracturen am quergestreiften Muskel. Arch. f. d. ges. Physiol. **153**, 219. 1913.

sehr kleine Zuckungen zu beobachten" (S. 432). So findet sich über der als Verkürzungsmaximum angenommenen Tetanushöhe noch ein höheres Verkürzungsmaximum durch Gallenwirkung und auf diesem noch ein drittes und noch wieder höheres Verkürzungsmaximum, das durch die Zuckungshöhen der der Contractur superponierten Reizkontraktionen bezeichnet ist. Es zeigt dies Beispiel, wie wenig wir bisher imstande sind, die Verkürzungsmaxima des Muskels bei verschiedenen Zuständen zu beurteilen und quantitativ zu bemessen.

Die Frage, ob ein Muskel überhaupt bei seiner normalen Kontraktion oder bei chemischer Contractur oder bei Totenstarre jemals das theoretisch mögliche Verkürzungsmaximum erreicht, wird auch von v. Fürth[1]) nicht erwähnt. Nach einer Bemerkung, daß vielleicht „beim unbelasteten Muskel bereits einmalige maximale Reizung eine ausreichende Milchsäuremenge in Freiheit setzt, um eine maximale Quellung der Granula zu bewirken" (S. 255), hat es den Anschein, als ob v. Fürth wenigstens für die normale Reizkontraktion die tatsächliche Erreichung des theoretisch denkbaren Verkürzungsmaximums annimmt, das er auch theoretisch unter Zugrundelegung der Säurequellung der elementaren Ellipsoide des quergestreiften Muskels in Prozenten der ursprünglichen Länge berechnet (S. 549), wie dies auch experimentell verschiedentlich festgestellt wurde.

Für die Totenstarre ist aber offenbar die Frage nach der tatsächlichen Erreichung des theoretisch möglichen Verkürzungsmaximums bisher noch gar nicht in betracht gezogen worden. Wie aus unseren Ausführungen hervorgeht, scheint sich die Möglichkeit einer in diesem Sinne maximalen Totenstarre wohl kaum jemals zu verwirklichen.

Auch die Möglichkeit einer

2. Totalen gleichmäßigen submaximalen Totenstarre

mit Superposition von a) totalen oder b) partiellen Reizkontraktionen ist nach den bisherigen Erfahrungen kaum als tatsächlich verwirklicht anzunehmen, da diese, wie erwähnt, überhaupt gegen einen gleichmäßigen Verlauf der Starreentwicklung in allen Teilen eines Muskels (totale Starre) sprechen. Einmal ist hier zu erwähnen, daß unter anscheinend gleichen Versuchsbedingungen die Totenstarre häufig unerwartet überhaupt ausbleibt oder einen so geringen Grad erreicht, daß eine Beteiligung aller Elemente nicht angenommen werden kann. Und ferner legt insbesondere auch der oben beschriebene Einfluß des verschiedenen dem Muskel zur Verfügung stehenden Sauerstoffs die Wahrscheinlichkeit nahe, daß immer ein gewisser Teil der contractilen Elemente eines Muskels entweder der Starre ganz entgeht oder zum mindesten eine Verzögerung seiner Starreverkürzung erfährt. Auch in

[1]) l. c.

reinem O_2 wird eine verschiedengradige Durchdringung des Muskels, die eine minimale, vielleicht nicht mehr registrierbare Starreverkürzung seiner inneren Teile nicht ganz ausschließt, angenommen werden müssen, wie auch bei Sauerstoffentziehung noch mit dem Einfluß von intramolekularem O_2 gerechnet werden muß. Wenn hiernach die Möglichkeit einer totalen, d. h. alle Teile betreffenden Totenstarre auch nicht ganz auszuschließen ist, so besitzt diese doch im allgemeinen nur einen geringen Grad von Wahrscheinlichkeit. Vielmehr muß nach dem Gesagten eine vollkommen gleichmäßige Starreentwicklung in allen Teilen eines Muskels wohl als unmöglich abgelehnt werden. Hiermit entfällt dann offenbar auch eine

3. Partielle gleichmäßige submaximale Totenstarre,

mit Superposition von a) totalen oder b) partiellen Reizkontraktionen. Der submaximale Verkürzungsgrad wäre dabei schon durch die nur partielle Beteiligung der Muskelelemente bedingt, gleichgültig, ob die beteiligten alle maximal oder selbst nur submaximal starr würden. An den superponierten Kontraktionen können sich die nicht an der Starre beteiligten oder außerdem auch die submaximal starreverkürzten Elemente beteiligen.

Auch eine

4. Totale verschiedengradige submaximale Totenstarre

ist wie jede totale Totenstarre aus den genannten Gründen wohl unwahrscheinlich. Immerhin soll die Möglichkeit nicht ausgeschlossen sein, daß unter gewissen der Starreentwicklung günstigen Bedingungen auch alle contractilen Elemente eines Muskels ausnahmslos sich an der Starreverkürzung beteiligen. Für die superponierten Kontraktionen bestände dabei die Möglichkeit der Beteiligung vor allem der nur geringgradig starreverkürzten Elemente.

Andere Kombinationsmöglichkeiten, wie noch die einer gleichmäßigen oder verschiedengradigen partiellen maximalen oder einer verschiedengradigen totalen maximalen Totenstarre schließen sich durch den inneren Widerspruch des Partiellen und des Verschiedengradigen mit dem Maximalen ohne weiteres von selbst aus.

So bleibt hier noch zu besprechen die

5. Partielle verschiedengradige submaximale Totenstarre,

mit Superposition von a) totalen oder b) partiellen Reizkontraktionen.

Nach allem Vorhergehenden gelangen wir über das Wesen der Totenstarre per exclusionem zu der Vorstellung, daß die Totenstarre nach den bisherigen experimentellen Erfahrungen wohl stets eine partielle, verschiedengradige, submaximale ist,

d. h. daß sich meist nicht alle contractilen Elemente an der Starreverkürzung beteiligen, und daß die beteiligten sich jedenfalls niemals in völlig gleichmäßigem, vielmehr in verschiedenem Grade, und auch mit zeitlichen Verschiedenheiten untereinander, verkürzen.

Für die der Starre superponierten Reizkontraktionen ergibt sich hiernach die Frage, ob die Erregbarkeit und Kontraktionsfähigkeit sich nur auf die nicht an der Starreverkürzung beteiligten (partielle Kontraktion) oder mehr oder minder auch auf alle übrigen Muskelelemente (-zellen, -fasern) erstreckt (totale Kontraktion).

Natürlich muß wohl in erster Linie die Kontraktion der nicht in Starre befindlichen Elemente angenommen werden. Dies könnte sogar mit dem Hinweis auf das nachgewiesene Nichteintreten der Starre unter O_2-Einfluß und auf das obige Ergebnis, wonach die Totenstarre niemals eine maximale Verkürzung darstellt, vielleicht als die einzige Möglichkeit erscheinen. Mit dieser wäre besonders auch das Überdauern der automatischen Kontraktionen selbst bis zum Ende der Lösung der Totenstarre gut zu erklären, und würde auch in Einklang stehen, daß gerade in diesen Fällen während der Starrelösung bisher ein Wiederansteigen der Höhe der Einzelkontraktionen nicht zu beobachten war, was sonst für eine erneute Beteiligung der vorher durch die Totenstarre mechanisch verhinderten Muskelteile an den Reizkontraktionen sprechen würde, so wie sie bei den erwähnten Versuchen von Kopyloff über die Superposition von Kontraktionen auf die Säurecontractur zutage trat.

Und doch läßt es sich bisher weder durch experimentelle Erfahrungen noch durch theoretische Erwägungen widerlegen oder ausschließen, daß bei den Reizkontraktionen während der Totenstarre von deren Beginn bis zur Lösung auch solche Muskelelemente mitwirken (Zellen, Fasern), die mindestens bis zu einem gewissen Grade selbst an der Starreverkürzung beteiligt sind. Denn es ist doch wohl gut denkbar, wie im Stoffwechsel des ganzen Muskels so auch in dem der einzelnen Zelle, daß sie zwar bereits teilweise von den zur Starre führenden chemischen Umsetzungen ergriffen, dadurch aber in ihrer Erregbarkeit nicht derartig geschädigt sei, daß sie nicht doch auf den gewohnten Reiz der automatischen Anregung oder auf einen künstlichen noch zu reagieren imstande wäre. Wir haben ja oben nach dem Verlauf einiger Versuche mit zunehmenden Einzelkontraktionshöhen während der ansteigenden Starre immerhin an die Möglichkeit denken müssen, daß der Eintritt der Starre sogar eine anregende oder die Erregbarkeit steigernde Wirkung habe.

Diese Wirkung brauchte sich freilich zunächst nicht unbedingt auf die schon von der Starre befallene Zellen selbst zu äußern, es wäre auch denkbar, daß der durch die Verkürzung dieser letzteren auf die benachbarten, noch nicht befallenen Zellen ausgeübte Zug oder Druck als

mechanischer Reiz deren Erregung oder eine Steigerung ihrer Erregbarkeit herbeiführte.

Die Möglichkeit einer derartigen gegenseitigen Beeinflussung, wie sie hierbei für die Zellen angenommen wird, und physiologisch jedenfalls ohne weiteres annehmbar erscheint, läßt sich aber ebensogut mindestens auch noch für die contractilen Fibrillen einer glatten Muskelzelle oder quergestreiften Skelettmuskelfaser oder eines Herzmuskel elements entwickeln, vielleicht auch noch für die weiteren contractilen Einheiten derselben, so daß wir damit zu der Vorstellung gelangen, daß eine Muskelzelle (-faser, -element) gleichzeitig und nebeneinander Fibrillen enthalten kann, von denen die einen in der Verkürzung der Totenstarre befindlich, die anderen aber noch für automatische oder künstliche Reize erregbar und kontraktionsfähig sind. Mit anderen Worten, es kann eine Muskelzelle (-faser, -element) gleichzeitig an der Totenstarre beteiligt und doch noch erregbar und kontraktionfsähig sein.

Anmerkung bei der Korrektur: Die hier vertretene Anschauung von der Selbständigkeit der contractilen Fibrillen als funktionelle Einheiten findet eine willkommene Bestätigung durch die soeben veröffentlichte Arbeit von Stübel (dieses Archiv **180**, 209. 1920), die zunächst für die Muskelsäulchen den Nachweis erbringt, daß sie sich getrennt voneinander zusammenziehen können, somit funktionelle Einheiten darstellen, wie es auch für die Fibrillen der Thoraxmuskeln der Insekten erwiesen ist. Besonders bietet sich auch eine greifbare strukturelle Grundlage für meine Auffassung von der Erregbarkeit während der Totenstarre durch die Beobachtung von Stübel, daß der beim langsamen Absterben der Froschmuskeln stets eintretende Übergang der normalen zusammengesetzten in die einfache Querstreifung an vollkommen totenstarren Muskeln wohl in der Mehrzahl der Fasern, aber durchaus nicht in allen zu finden ist und daß in manchen Fasern neben der einfachen auch noch zusammengesetzte Querstreifung besteht, woraus sich zwanglos die Möglichkeit verschiedener funktioneller Zustände nebeneinander ergibt.

Der Einfluß des Nervensystems auf die Osmoregulation der Amphibien.

Von

Ernst Pohle, Wiesbaden.

(Aus dem Institut für animalische Physiologie [Theodor Stern-Haus] in Frankfurt a. M.)

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. März 1920.)

I. Einleitung.

Schon im Jahre 1795 hat Townson[1]) gezeigt, daß die Haut der Frösche am Stoffwechsel regen Anteil nimmt, denn sie ist imstande, sowohl Stoffe (in wäßriger Lösung) aufzunehmen[2]) als auch abzugeben. Ganz besonders tritt diese Eigenschaft bei der Deckung des Wasserbedarfs der genannten Tiere hervor; Durig[3]) u. a. geben an, daß Frösche selten Wasser trinken, sondern die Wasserbilanz mittels der Haut herstellen. Grundlegende Versuche über diese Fragen hat in neuerer Zeit Overton[4]) ausgeführt, der in 39 Thesen mitteilte, daß entgegen einer früher veröffentlichten Ansicht[5]) die Amphibienhaut, die ungefähr die gleichen osmotischen Eigenschaften hat wie die Plasmahaut der Zellen, in bezug auf Wasserdurchlässigkeit keine Sonderstellung einnimmt. Sie ist also für Wassermoleküle sowohl von innen nach außen als auch umgekehrt durchgängig. Er wies nämlich nach, daß die Amphibien normalerweise beständig das aus der Umgebung durch die Haut aufgenommene Wasser wieder ausscheiden, und zwar durch die Nieren, die dadurch also verhindern, daß der Wassergehalt des Körpers zu hohe Werte annimmt, d. h. der osmotische Druck im Blut und in den Gewebeflüssigkeiten stark sinkt. Dieser Wasseraufnahme in Lösungen mit geringerem osmotischem Druck entspricht eine Wasserabgabe in solchen

[1]) Observationes physiologicae de Amphibiis. Partis sec. de absorptione fragmentum. Zit. nach Ecker-Gaupp.

[2]) Vgl. auch Wolkenstein, A. v., Zur Frage über die Resorption der Haut. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. **13**. 1875.

[3]) Arch. f. d. ges. Physiol. **85**, 401. 1901.

[4]) Verhdlg. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg, N. F. **36**. 1904.

[5]) Vierteljahrsschrift d. Naturf. Ges. in Zürich **44**, 88—153. 1899.

mit höherem Druck, d. h. das Verhalten der Amphibienhaut in hypo- bzw. hypertonischen Lösungen stimmt mit den heute geltenden Anschauungen über osmotische Vorgänge in lebenden Zellen überein. Zu dem gleichen Schlusse kommt auf Grund von Literaturstudien und eigenen Versuchen S. S. Maxwell[1]), der Säckchen aus Froschhaut in destilliertes Wasser und Salzlösungen verschiedener Konzentration hing; für den mit der Theorie nicht in Einklang stehenden beobachteten Transport zwar ganz geringer Wassermengen von außen nach innen — Säckchen gefüllt mit und aufgehängt in isotonischen Lösungen — gibt er eine physikalisch-chemische Erklärung: Verschiedenheit der Oberflächen und der Leitfähigkeit der Flüssigkeiten; eine Ansicht, die mit der Theorie von Galeotti[2]) und Bayliss[3]) im wesentlichen übereinstimmt. Eine vitale Tätigkeit der Haut im Sinne einer Sekretion ist danach zur Erklärung nicht erforderlich.

Bereits ältere Untersucher haben die Frage aufgeworfen, von welchen Faktoren die Wasserresorption durch die Haut abhängig ist. Ausgehend von der Anschwellung und ödematösen Beschaffenheit der Haut männlicher Frösche während der Brunstzeit (stärkere Füllung der subkutanen Lymphräume, verschiedener Durchlässigkeitsgrad der Haut (?) je nach dem Kontraktionszustand der glatten Coriummuskulatur) hat Leydig[4]) die Vermutung ausgesprochen, daß das Nervensystem hierbei eine Rolle spielt. Später hat Marcacci[5]) auf Grund eigener Untersuchungen über die hydrostatische Funktion der Lungen und die Bedeutung der Hautatmung — er fand erhebliche Gewichtszunahme bei Fröschen, die gezwungen wurden, unter Wasser zu bleiben, bei denen der Magendarmkanal leer war — dem Nervensystem eine ähnliche Bedeutung zugewiesen. Er dachte dabei an vasomotorische Störungen. Weiter findet sich in einer zweiten Arbeit desselben Autors[6]) ohne nähere Begründung die Angabe, daß Verletzungen des Nervensystems, z. B. Durchschneidung des Vagus, Exstirpation der Großhirnhemisphären, Gewichtszunahmen der in Wasser sitzenden Frösche zur Folge haben. Hier seien auch die Versuche von Achard und Gaillard[7]) erwähnt, die Untersuchungen über den Einfluß der Nerven auf die Osmoregulation an Warmblütern anstellten. Sie injizierten Meerschweinchen intraperitoneal hypertonische Na_2SO_4-Lösung und bestimmten das Gewicht der Tiere in gleichen Zeitabschnitten. Injektion von Paraffin in die Schädelhöhle, Durchschneidung der Med. obl., sowie Verabreichung einiger Narcotica (Äther, Chloroform, Cocain) störten die Wiederherstellung des osmotischen Gleichgewichts.

Während, wie nunmehr feststeht, die Amphibien den osmotischen Druck im Blut auch in Medien mit niederem osmotischem Druck ungefähr konstant zu erhalten vermögen, geht diese Fähigkeit niederen Tieren ab; sie entbehren also eines Organes, das sie in den Stand setzt, sich von Konzentrationsschwankungen in der sie umgebenden Flüssigkeit frei zu machen. Schon die Knochenfische be-

[1]) Americ. Journal of Physiol. **32**, 286. 1913.
[2]) Zeitschr. f. physikal. Chemie **49**, 542. 1904.
[3]) Zeitschr. f. Biochemie **11**, 226. 1908.
[4]) Biol. Zentralbl. **12**, 205. 1892.
[5]) Arch. ital. de Biol. **21**, 1. 1894.
[6]) Arch. ital. de Biol. **22**, 196. 1895.
[7]) Compt. rend. de la Soc. de Biol. **2**. 1904.

sitzen die osmotische Unabhängigkeit; ja sogar, wie V. Franz[1]) nachwies, ihre Larven, die in hypo- bzw. hypertonischen Lösungen keine Quellung oder Schrumpfung erkennen lassen.

Neben einer direkten Regulation des Durchlässigkeitsgrades der Haut kommen als Hauptfaktor für die Herstellung der Wasserbilanz, wie Overton[2]) angibt, bei den Amphibien die Nieren in Betracht. Gibt es nun nervöse Einflüsse irgendwelcher Art, die jene oder die Funktion der letzteren regulieren? Auf die Möglichkeit einer Veränderung des Durchlässigkeitsgrades der Haut durch nervöse Einflüsse hat schon Leydig in seiner oben erwähnten Arbeit[3]) hingewiesen; wie aus den neueren Arbeiten Ashers[4]) und seiner Mitarbeiter[5]), [6]), [7]) hervorgeht, besitzen die Nieren der Säugetiere die Fähigkeit, ohne Mitwirkung des Nervensystems die zur Aufrechterhaltung des Lebens notwendige Ausscheidung harnfähiger Substanzen zu vollziehen. Die feinere Regulierung soll jedoch durch das sympathische und parasympathische (autonome) Nervensystem vermittelt werden. Beide Nervenarten sind hier Antagonisten: Der N. splanchnicus enthält hemmende, der N. vagus die Sekretion fördernde Fasern.

Es lag nahe, diese Ergebnisse entsprechend auf die in Frage kommenden Verhältnisse bei den Amphibien anzuwenden. Um es hier vorweg zu nehmen, so ließ sich in der Tat eine nervöse Osmoregulation verschiedenen Grades nachweisen, d. h. hemmende sowohl wie fördernde Impulse seitens der verschiedenen Bestandteile des Nervensystems. Ehe ich jedoch hierauf näher eingehe, will ich über einige grundlegende Voruntersuchungen berichten.

II. Voruntersuchungen und Methodisches.

Der experimentelle Teil baut sich auf dem Gedanken auf, daß die Nieren das osmoregulatorische Organ der Amphibien darstellen. In Anbetracht der großen Bedeutung dieser Voraussetzung galt es zunächst, die von Overton gemachten Angaben mit sicherer Methode[8]) nachzuprüfen. Als Versuchstier wurde Rana esculenta verwandt; die Versuche erstrecken sich auf die Zeit Juni 1919 bis Februar 1920. Bei keiner Operation wurde ein Narkotikum angewandt, um die dadurch bedingten Störungen zu vermeiden. Ich exstirpierte zunächst einigen Fröschen beide Nieren.

[1]) Internat. Revue der ges. Hydrobiol. u. Hydrogr. **2**, 567. 1909.
[2]) Verhdlg. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg, N. F., **36**, 1904.
[3]) Biolog. Zentralblatt, **12**, 205, 1892.
[4]) Dtsch. med. Wochenschr. **34**, 1000. 1915.
[5]) Asher u. R. G. Pearce, Zentralbl. f. Physiol. **27**, 11. 1913.
[6]) Dieselben, Zeitschr. f. Biol. **63**, 3/4. 1913.
[7]) Asher u. W. Jost, Zentralbl. f. Physiol. **28**, 1. 1914.
[8]) Overton hat nämlich nie die Nieren exstirpiert, sondern seinen Tieren nur die Kloake unterbunden.

Ein Hautschnitt vom 5. Brustwirbel bis zum Os ischii mit folgender Durchtrennung der Fascie legt die Rückenmuskulatur frei. Der rechte M. coccygeo-iliacus wird in der Faserrichtung gespalten und die Wunde durch Einsetzen von Haken gedehnt. Bei richtiger Lage des Schnittes drängt sich die rechte Niere in die Wunde. Nach Abklemmung und Unterbindung der Gefäße und des Ureters wird die Niere exstirpiert; mit einiger Vorsicht gelingt es, durch dieselbe Wunde auch die linke Niere zu entfernen. Exakteste Blutstillung, Naht der Muskulatur und der Haut.

Die operierten Tiere wurden dann so in Wasser gesetzt, daß sie nicht trinken konnten. Es war also eine Wasseraufnahme nur durch die Haut möglich, eine Harnproduktion und -absonderung ausgeschlossen. In der Tat nahmen die Tiere rasch an Umfang und Gewicht zu, ihre Bewegungen wurden immer träger, sie strömten einen unangenehmen Geruch aus, und nach 2—5 Tagen gingen sie zugrunde. Die Lymphräume unter der Haut waren leer, während sich im Bauchraume freie Flüssigkeit befand. Die Kurven 1 (Gewichtsänderung in Gramm) und 2 (Gewichtsänderung in Prozent) stellen die Ergebnisse zweier Versuche dar. Sie bestätigen die Overtonschen Angaben über die osmoregulatorische Funktion der Amphibienniere.

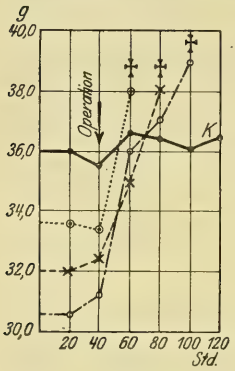

Abb. 1. Gewichtskurven von 3 nephrektomierten Frösschen und einem Kontrolltier. (*K*) † = Exitus.

Weiter habe ich die Frage untersucht, ob der Verlust einer Niere bereits nennenswerte Störungen im Wasserhaushalt des Frosches hervorruft. Die so operierten Tiere zeigten zunächst geringe Gewichtszunahme, unregelmäßige Gewichtsschwankungen, um dann zur Norm zurückzukehren. Ob hierbei die zurückgebliebene Niere hypertrophiert, das mag dahingestellt bleiben; naheliegend ist der Gedanke auf jeden Fall, denn an Kaninchen mit einseitiger Nephrektomie hat Schilling[1]) eine Hypertrophie der zurückbleibenden Niere nachgewiesen. Die Frösche mit einer Niere verhalten sich wie normale Tiere.

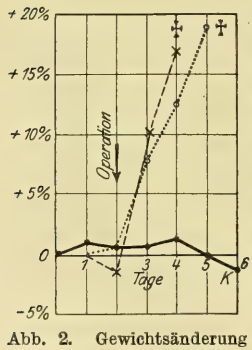

Abb. 2. Gewichtsänderung von zwei nephrektomierten Frösschen und einem Kontrolltier in %; sonst wie Abb. 1.

Schließlich war zu überlegen, ob die Methode, die osmotischen Vorgänge bzw. den Wasserhaushalt durch Gewichtsbestimmungen zu untersuchen, einen geeigneten Weg darstellt, ob es überhaupt zulässig ist, Folgerungen aus dem Vergleich der so erhaltenen Werte zu ziehen. Schon vor 50 Jahren hat Nasse[2])

[1]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **52**, 140, 1/2. 1905.
[2]) Arch. f. d. ges. Physiol. **2**, 97. 1869.

gezeigt, daß Froschmuskeln in isotonischen Lösungen verschiedener Natriumsalze nahezu gleiche Gewichtsveränderungen aufweisen, und Loeb[1]), der ähnliche Versuche anstellte, kam zu gleichen Ergebnissen. (Vgl. auch Höber, Physikal. Chemie d. Zelle u. Gewebe, 3. Aufl., S. 74ff.) Die Methode, an Gewichtsveränderungen osmotische Vorgänge zu studieren, ist also schon von mehreren Forschern angewandt worden; auch Overton hat in seiner oben erwähnten Arbeit festgestellt, daß sich selbst ganz geringe osmotische Druckunterschiede in dem umgebenden hypertonischen Medium an den Schwankungen des Körpergewichtes normaler Frösche nachweisen lassen. Für die Bewertung der erhaltenen Gewichtszahlen ist es von Bedeutung, zu wissen, daß normale in Wasser eben eintauchende Frösche — nüchtern, bei gleichmäßiger Temperatur von nicht über 18—20° C — ihr Gewicht nur wenig verändern (vor der Wägung katheterisiert); sie nehmen ganz langsam und recht regelmäßig ab. (Siehe Kurve 3, Gewichtsänderung von drei normalen Fröschen während acht Tagen.) Außerdem läßt sich zeigen (siehe Kurve 4), daß bei Wägungen der aus dem Wasser genommenen (1), dann eine Minute lang abgetrockneten (2), katheterisierten (3), nochmals abgetrockneten (4), schließlich nach einstündigem Aufenthalt in Wasser wieder herausgenommenen Tiere (5) Gewichtsschwankungen auftreten, die bei verschiedenen Fröschen relativ gleich sind. (In Kurve 4 entsprechen die Zahlen unter der Abszissenachse den eingeklammerten Zahlen des Textes.) Ihre Gewichtskurven zeigen in entsprechenden Punkten annähernd gleichen Verlauf.

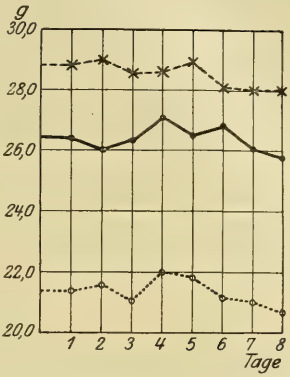

Abb. 3. Nettogewichtsänderungen von 3 normalen Fröschen während 8 Tagen.

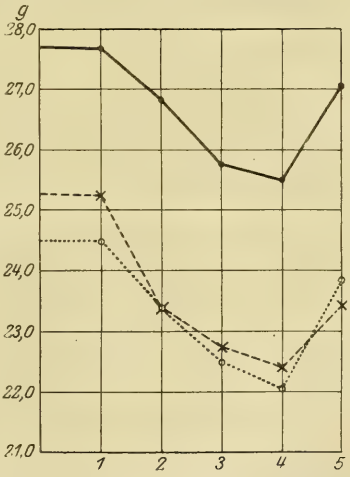

Abb. 4. Gewichtsänderungen normaler Frösche nach Abtrocknen usw. Erklärung der auf die Zahlen bezüglichen Eingriffe im Text.

Aus alledem dürfte zur Genüge hervorgehen, daß die Methode der Gewichtsbestimmung wohl geeignet ist, osmotische Vorgänge im Amphibienorganismus zu verfolgen und zu ergründen. Ich ging immer so vor, daß ich nicht nur das Körpergewicht allein, sondern auch die Wasserumsätze bestimmte, d. h. die aufgenommene wie die abgeschiedene Flüssigkeit; denn es war von vornherein anzunehmen, daß ein nervöser Einfluß, sei es fördernd oder hemmend, einmal auf die Wasseraufnahme, dann aber auch auf die Wasserabgabe einwirken kann. Der Vergleich der Gewichte operierter Tiere mit denen der Kontrolltiere genügt keineswegs; stellen doch die einzelnen Gewichtsunterschiede Differenzen zweier variablen Größen, Wasseraufnahme und Wasserabgabe, dar, wobei es wesentlich ist, zu wissen, welche der beiden letzteren überwiegt. In die Praxis übersetzt heißt das, daß die gewogenen Tiere mit verschlossener Kloake (subkutane Umstechung) mehrere

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. **69**, 1. 1897.

Stunden in Wasser gesetzt wurden. Die Gewichtszunahme ergab die aufgenommene Wassermenge, der durch Katheterisieren gewonnene Harn die ausgeschiedene[1]). Der Einwand, daß unter Umständen die starke Harnstauung eine Rückresorption zur Folge hat und die Resultate dadurch beeinträchtigt, ist, wie Lindemann[2]) — wenigstens für Säugetiere — zeigte, nicht stichhaltig; selbst durch extremen Gegendruck kommt es nicht zu einer Rückresorption. Oft wurden auch die Frösche 24 Stunden trocken gesetzt, um gewissermaßen den „Wasserhunger" zu steigern und so Unterschiede in der Geschwindigkeit der Wasseraufnahme bei operierten und normalen Tieren zu verdeutlichen. Vor jeder Gewichtsbestimmung wurden die Tiere mit einem Leinenlappen vorsichtig abgetrocknet, um das der äußeren Haut anhaftende Wasser zu beseitigen. Wurde das Abtrocknen ziemlich genau 1 Minute ausgeführt, so war der durch diese Maßnahme eintretende Versuchsfehler (Ungenauigkeit durch verschieden starkes Abtrocknen) verschwindend klein, eine Erfahrung, die schon Overton[3]) gemacht hat.

III. Experimenteller Teil.

A. Einfluß nicht nachweisbar.

1. Haut. Das nächstliegendste war, die direkte Abhängigkeit des Durchlässigkeitsgrades bzw. einer vitalen Sekretion der Haut vom Nervensystem zu prüfen. Zu dem Zwecke durchschnitt ich alle erreichbaren Hautnerven, die als feine weiße Fäden die subkutanen Lymphsäcke durchziehen. Keinerlei abnorme Gewichtsabweichungen sowie Veränderungen in der Wasseraufnahme und -abgabe zeigten sich; die Gewichtskurven glichen denen normaler Tiere. Die Beobachtungszeit betrug 2—3 Monate.

2. Großhirn. Mit dem Goltzschen Messer wurden die Großhirnhemisphären in bekannter Weise abgetrennt. Nachdem die Tiere den Shock des Eingriffes überwunden hatten, wurden die Gewichtsbestimmungen nach der in Abschnitt II angegebenen Methode vorgenommen. Ein Unterschied zwischen großhirnlosen und normalen Fröschen hinsichtlich der Osmoregulation war nicht festzustellen. Bei höheren Tieren bzw. beim Menschen scheinen die Verhältnisse anders zu liegen; wie W. v. Bechterew[4]) angibt, ruft Reizung gewisser Teile der Großhirnrinde stärkere Sekretion der gekreuzten Niere hervor, d. h. auf Reizung z. B. der linken Hemisphäre reagiert die rechte Niere. Diese Beobachtung deckt sich mit Erfahrungen, die in der menschlichen Pathologie bei Tumoren der entsprechenden Rindengebiete wie bei einigen psychischen Anomalien gemacht worden sind.

3. Medulla oblongata. Durchtrennte ich die Med. obl. dicht hinter dem Kleinhirn, so traten unregelmäßige Gewichtsschwankungen auf;

[1]) Daß beim Katheterisieren tatsächlich die Blase völlig entleert wird, habe ich durch Freilegung derselben in vivo an mehreren Tieren festgestellt.

[2]) Ergebn. d. Physiol. 632. 1914.

[3]) Verhdlg. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg, N. F., **36**. 1904.

[4]) Arch. f. Physiol. 297. 1905. Zit. nach Nagel, Handb. d. Physiol. **2**, 282. 1907.

charakteristisch waren diese Erscheinungen jedoch keineswegs. Nach den bisherigen Beobachtungen kann ich sie nur im Sinne einer gewissen Labilität bei der Herstellung des osmotischen Gleichgewichtes auffassen.

4. Rückenmark (Thorakalteil). Die Durchtrennung des Rückenmarks in Höhe des 4. Brustwirbels, also vor Abgang des N. splanchnicus, ergab keine ausgeprägten Veränderungen, während andere Eingriffe am Rückenmark (siehe Teil B) einen deutlichen Einfluß der ausgeschalteten Abschnitte auf den Wasserhaushalt erkennen ließen. Diese Befunde decken sich also keineswegs mit den Angaben Marcaccis[1]), daß jede Verletzung des Nervensystems von Fröschen Gewichtssteigerungen zur Folge haben soll.

B. Einfluß nachweisbar.

1. Zweihügel. Ganz eigenartige Erscheinungen rief die Abtrennung der Zweihügel hervor, die, um Nebenverletzungen nach Möglichkeit zu vermeiden und wirkliche Durchtrennung zu sichern, nach Freilegung durch Eröffnung des Schädels von oben erfolgte (Kontrolle unter der binokularen Lupe). Die Tiere waren nach der Operation hochgradig erregt, reagierten extrem stark auf die kleinsten Reize und nahmen abnorm hohe Wassermengen durch die Haut auf, gaben jedoch auch reichlich Wasser in die Blase ab. Diese gesteigerte Abscheidung genügte aber nicht, um die gesteigerte Wasserresorption zu kompensieren; es kam zu Gewichtszunahmen (Vergleich der Nettogewichte), die, da die Tiere nüchtern gehalten wurden, nur auf Wasserretention beruhen können. Besonders auffällig war die mehr oder minder große Unfähigkeit der Tiere, die Blase selbständig zu entleeren, die sich manchmal über Nacht fast bis zum Bersten füllte[2]).

Die Kurve 5 gibt einen über mehrere Tage ausgedehnten Versuch wieder, wobei gleichzeitig neben den Nettogewichtswerten (in Gramm) die entsprechenden Flüssigkeitsumsätze (Aufnahme und Abgabe in Prozent des Anfangsgewichts) graphisch dargestellt sind. Leider konnten die Harnbestimmungen nicht jeden Tag erfolgen, weil die Vernähung der Kloake Gewebsschädigungen setzte, zu deren teilweiser Behebung „Ruhetage" eingeschaltet werden mußten.

Auf eins sei hier bereits hingewiesen, nämlich auf die Frage nach der ursächlichen Beteiligung des Zwischenhirns an dem Zustandekommen des eben

[1]) Arch. ital. de Biol., **22**, 196. 1895.

[2]) Eine Unterbindung der Kloake war hier nicht erforderlich. Es schied z. B. ein Frosch (31,5 g) in 20 Stunden 6,3 ccm Harn (normale Frösche von gleichem Gewicht etwa die Hälfte) in die Blase ab. Beim Einführen des Katheters hatte man einen erheblichen Widerstand zu überwinden; tonischer Krampf des Sphincter ani cloac.?

geschilderten Symptomenkomplexes. Ich erwähne nur die Arbeiten von Aschner[1]) und Leschke[2]), die beide ein Eingeweide- und Stoffwechselzentrum in diesem Gehirnabschnitte annehmen. Das Zwischenhirn stellt beim Frosch eine dünne Scheibe zwischen Großhirnhemisphären und Zweihügeln dar. Bei der Abtrennung des Großhirns wird es zweifellos verletzt; trotzdem konnte ich keinerlei Störungen auf osmotischem Gebiete beobachten. (Vgl. III A, 2.) Die Symptome, die man

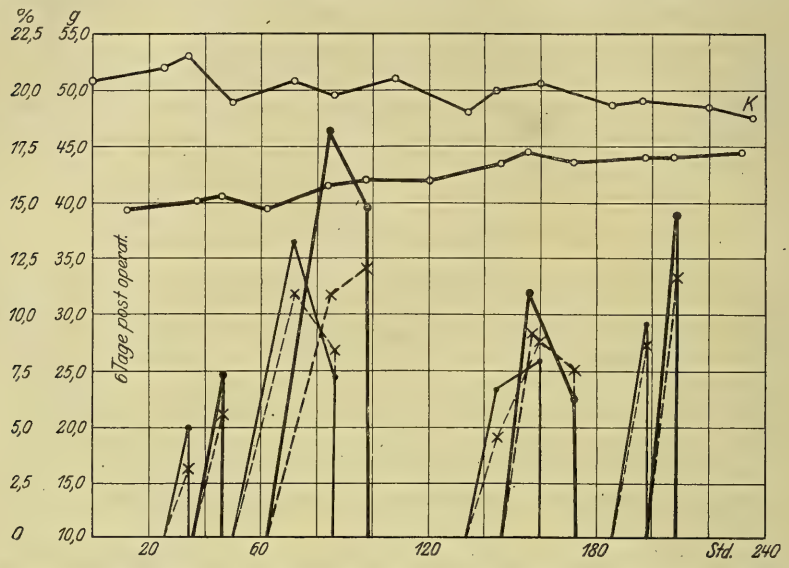

Abb. 5. Gewichtsänderungen und Wasserumsätze eines Frosches nach Abtrennung der Zweihügel im Vergleich zu denen des Kontrollfrosches. Die Kurven des operierten Tieres sind stärker ausgezogen und der besseren Übersicht halber um 6 mm nach rechts verschoben. Das Nettogewicht (langsam aufsteigende des operierten und langsam abfallende Kurven des Kontrollfrosches am oberen Rande der Abb.) ist in Gramm, die Wasserumsätze (Aufnahme und Abgabe) sind in % des Nettogewichtes dargestellt. ——·—— aufgenommenes Wasser + — — — + — — — Harn. Die Differenz beider Kurven gibt Wasserretention bzw. -verlust während des durch den Abszissenwert angegebenen Zeitraumes an.

nach Verlust der Zweihügel verzeichnet, sind daher m. E. sicherlich auf deren Ausfall, nicht auf den des Zwischenhirns — wenigstens bei den Amphibien — zurückzuführen.

2. Sympathicus. a) Durchtrennung des N. splanchnicus, der beim Frosch mit der Art. intestinalis verläuft, erzeugt für 1—2 Tage geringe Harnvermehrung und unbedeutende Gewichtsschwankungen; diese Beobachtung deckt sich durchaus mit den in der Literatur (vgl. Jungmann[3]), Rohde und Ellinger[4]) u. a.) niedergelegten Befunden.

b) Wesentlich andere Ergebnisse hatte die Exstirpation des Grenzstranges und seiner erreichbaren Ganglien vor der Wirbelsäule.

[1]) Die Blutdrüsenerkrankungen des Weibes. S. 298. Wiesbaden 1918.
[2]) Zeitschr. f. klin. Medizin **87**, 3—4. 1917.
[3]) Münch. med. Wochenschr. **32**, 1760. 1885.
[4]) Zentralbl. f. Physiol. **27**, 1, 12. 1913.

Der Frosch wird auf dem Bauch befestigt; ein Hautschnitt lateral vom rechten Rückenhautwulst legt die Muskulatur frei, und nach Durchtrennung der Mm. transvers. abd. u. obl. ext. wird transperitoneal auf die Wirbelsäule eingegangen. Durch maximale Dehnung der Wunde erhält man mit Hilfe der Stirnlampe genügende Übersicht. Dann wird der ganze Grenzstrang mit seinen Ganglien entfernt. Muskel- und Hautnaht.

Tabelle 1. Exstirpation des Sympathicus. A.-G. = Anfangsgewicht; N.-G. = Nettogewicht. Oper. Fr. = Operierter Frosch.

Datum	Zeit	Kontrolltier		Oper. Fr. I.		Oper. Fr. II.		Wasseraufnahme in %[2]			Harnmenge in % [3]			Bemerkungen
		A.-G.	N.-G.[1]	A.-G.	N.-G.	A.-G.	N.-G.	K.	I.	II.	K.	I.	II.	
6. IX.	2h p. m.	—	63,8	—	47,6	—	45,5	—	—	—	—	—	—	operiert
7. IX.	8h a. m.	67,7	62,3	51,2	48,9	49,3	47,5	6,1	7,6	8,4	7,9	4,5	3,7	am 6. IX.
8. IX.	8h a. m.	67,1	62,9	52,2	50,7	49,0	47,1	7,7	6,7	3,2	6,3	2,9	3,9	
9. IX.	10h a. m.	69,2	62,8	52,8	51,8	50,2	47,9	10,0	4,1	6,6	9,2	1,9	4,6	
10. IX.	11h a. m.	69,3	63,7	†	—	50,7	48,5	10,3	—	5,8	8,1	—	4,3	

Die Tabelle 1 gibt einen der zahlreichen Versuche wieder, die im wesentlichen die gleichen Ergebnisse zeitigten. Es ist daraus zu ersehen, daß die Wasseraufnahme bei den operierten Tieren etwas vermindert war im Vergleich zu den normalen; augenfälliger dagegen und völlig konstant zu beobachten war die Verminderung der Harnabsonderung, die geringer ist als die Wasseraufnahme. Die Nettogewichtskurve stieg daher langsam an.

Tabelle 2. Exstirpation des Rückenmarks. (Bezeichnungen wie in Tabelle 1.)

Datum	Zeit	Kontrolltier		Oper. Fr. I.		Oper. Fr. II.		Wasseraufnahme in %			Harnmenge in %			Bemerkungen
		A.-G.	N.-G.	A.-G.	N.-G.	A.-G.	N.-G.	K.	I.	II.	K.	I.	II.	
16. X.	2h p. m.	—	28,2	—	35,9	—	23,7	—	—	—	—	—	—	operiert
17. X.	10h a. m.	31,2	28,3	37,3	36,2	25,0	24,0	10,6	3,9	5,5	9,3	2,9	4,0	am 14. X.
18. X.	8h a. m.	31,4	28,0	38,0	37,1	25,8	25,0	10,9	4,9	7,5	10,8	2,4	3,1	
28. X.	12h a. m.	—	26,3	—	36,4	—	24,8	—	—	—	—	—	—	Die gleichen Tiere!
29. X.	10h a. m.	28,6	26,5	37,0	36,6	25,8	25,1	8,7	1,6	4,0	7,3	1,1	2,7	

3. Rückenmarksexstirpation. Nach Eröffnung des Wirbelkanals wurde das Rückenmark vom 3. Brustwirbel an total exstirpiert; es war also stets die Beweglichkeit der vorderen Extremität erhalten. Die Tabelle 2 zeigt, daß sowohl die Wasseraufnahme als auch die Wasserabgabe im Vergleich mit dem normalen Tier deutlich verringert ist, letztere aber ähnlich wie im vorhergehenden

[1] Nach Katheterisieren; die Differenz Anfangsgewicht — Nettogewicht gibt also jeweils die absolute Harnmenge.

[2] Bezogen auf das Nettogewicht.

[3] Bezogen auf das zugehörige Anfangsgewicht.

Falle in höherem Maße wie die Aufnahme. Um zu zeigen, daß dieser Befund nicht nur kurz nach der Operation zu erheben war, enthält die gleiche Tabelle Gewichtsbestimmungen derselben Tiere 10 Tage später. Die Gewichtssteigerung, die man durch Vergleich der Nettogewichte leicht feststellen kann, beruht also auf Wasserretention. Die Haut war gequollen; besonders fiel dies an den unteren Extremitäten auf.

4. Wurzeldurchschneidungen. a) Die Durchschneidung aller vorderen und hinteren Wurzeln hatte dieselben Folgen wie die eben geschilderte Totalexstirpation des Rückenmarks.

b) Durchtrennte ich die hinteren Wurzeln allein nach der von Bickel[1]) angegebenen Technik, so war eine Verminderung der Wasserumsätze festzustellen (s. Tab. 3). Es ward jedoch auch in diesem Falle wie in Abschnitt a und b angegeben, immer noch weniger Harn abgeschieden als Wasser aufgenommen, so daß es in jedem Falle zu Gewichtszunahmen durch Wasserretention kam. Bemerkenswert ist weiter, daß die Wasserumsätze nach Durchtrennung der hinteren Wurzeln allein relativ noch geringer erscheinen als die bei Totalexstirpation und Durchschneidung aller Wurzeln beobachteten.

Tabelle 3.

Durchschneidung der hinteren Wurzeln. (Bezeichnungen wie in Tabelle 1.)

Datum	Zeit	Kontrolltier		Oper. Fr. I.		Oper. Fr. II.		Wasseraufnahme in %			Harnmenge in %			Bemerkungen
		A.-G.	N.-G.	A.-G.	N.-G.	A.-G.	N.-G.	K.	I.	II.	K.	I.	II.	
30. IX.	3^h p. m.	—	41,4	—	42,5	—	46,8	—	—	—	—	—	—	operiert am
30. IX.	9^h p. m.	42,1	40,9	42,8	42,7	47,1	47,1	1,7	0,7	0,6	2,9	0,2	0,0	27. IX.
1. X.	8^h a. m.	43,1	41,0	43,7	43,0	48,6	47,6	5,4	2,3	3,2	4,9	1,6	2,1	
1. X.	4^h p. m.	42,1	40,8	43,6	43,2	48,0	47,5	2,7	1,4	0,9	3,1	0,8	1,0	

c) Im Gegensatz hierzu ergab die Durchtrennung der motorischen Wurzeln allein eine geringe Vermehrung der Wasseraufnahme und der Harnabsonderung. In Kurve 6 ist ein Versuch dargestellt. Wie aus derselben hervorgeht, überwiegt auch hier wiederum die Wasseraufnahme, sodaß die Nettogewichtskurve langsam aber stetig ansteigt.

5. Nervus vagus. Der N. vagus wurde nach Freilegung der Med. obl. an seiner Austrittsstelle beiderseits durchschnitten. Es war jedoch nicht möglich, nach diesem selbst für den so widerstandsfähigen Frosch sehr schweren Eingriff die operierten Tiere so lange am Leben zu erhalten, um ausreichende Bestimmungen vornehmen zu können. Ich beabsichtige, weitere Untersuchungen hierüber anzustellen.

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. **67**, 299. 1897.

6. Hypophyse.

Die einschlägige Literatur[1]) ist sehr umfangreich; ich will hier nur erwähnen, daß die Ansichten über die Lebenswichtigkeit des Organes immer noch auseinandergehen, doch dürfte es gar oft ein Streit um Worte sein. Speziell an Fröschen hat Caselli[2]) Exstirpationsversuche von der Mundhöhle aus vorgenommen, ohne verwertbare Ergebnisse zu erzielen. Gaglio[3]) operierte nach derselben Methode und verlor einige Tiere scheinbar durch Infektion, während andere $1^1/_2$—3 Monate ohne Krankheitserscheinungen überlebten. Demgegenüber gehen Frösche nach Boteano[4]), der intrakraniell operierte, 2—3 Tage post. op. zugrunde. Vorausgesetzt ist hierbei immer, daß eine Totalexstirpation erfolgte. Aschner[5]) kommt

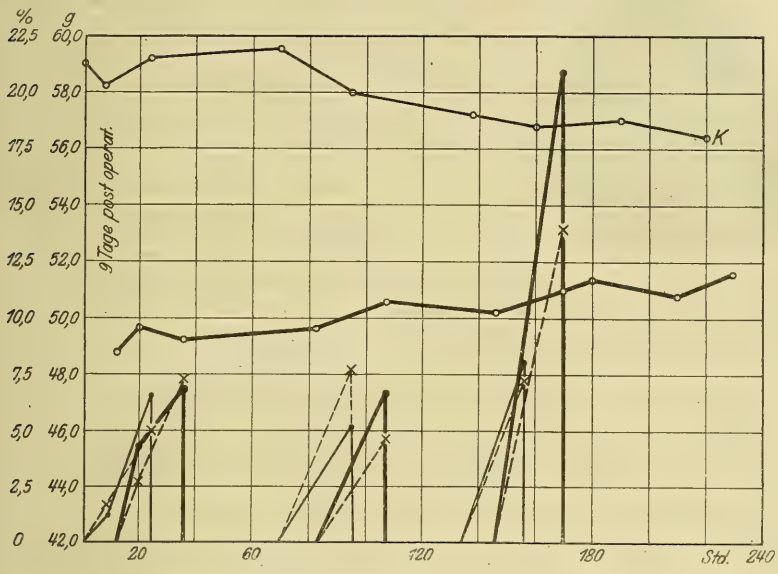

Abb. 6. Gewichtsveränderungen und Wasserumsätze eines Frosches nach Durchschneidung der motorischen Wurzeln im Vergleich zu denen des Kontrollfrosches. Erklärungen wie bei Abb. 5.

auf Grund ausgedehnter Versuche zum Schluß, daß augenfällige Erscheinungen nach Hypophysenexstirpation nur bei jugendlichen Tieren auftreten, während ältere den Eingriff relativ gut überstehen.

Nach meinen Erfahrungen vertragen Frösche die Exstirpation der Hypophyse, ohne schwere Erscheinungen aufzuweisen; nicht ein einziger der von mir operierten ging unmittelbar an den Folgen des Eingriffes

[1]) Eine Besprechung und ausführliche Zusammenstellung der Literatur findet sich bei Biedl, Innere Sekretion **2**. 1916. Vgl. auch Aschner, Die Blutdrüsenerkrankungen des Weibes, S. 298. Wiesbaden 1918.

[2]) Studii anatomici e sperimentali sulla fisiopatologia della glandola pituitaria. Reggio Emilia 1900. Zit. nach Biedl.

[3]) Recherches sur la fonction de l'hypophyse de cerveau chez les grenouilles. Arch. ital. de Biol. **38**, 117. 1902.

[4]) Contr. la physiol. glandei pituitare la brosca. Thèse. Bucarest 1906. Zit. nach Biedl.

[5]) Arch. f. d. ges. Physiol. **146**, 1912.

ein. Das geht aus der nachstehenden Tabelle 4 hervor, die über 21 operierte Tiere berichtet. Dies deckt sich also vollkommen mit der von Aschner[1]) vertretenen Ansicht. Folgende Technik hat sich mir bei der Exstirpation bewährt:

Der Unterkiefer des auf dem Rücken befestigten Frosches [vgl. Ewald[2])] wird maximal kaudalwärts gezogen, sodaß die Schleimhaut des Oberkiefers in größter Ausdehnung freiliegt. Schnitt in der Medianlinie, Freilegung des Os parabasale durch Seitwärtsdrängen der Augenmuskeln. Trepanation in der Mitte (siehe Abb. 1). Die Hypophyse wird dann unter der binokularen Lupe mit einem feinen Exkavator herausgeschält und die Wunde nach Reponieren des Knochens geschlossen. Bei dieser Totalexstirpation läßt es sich nicht vermeiden, daß bei der Wegnahme des Lobus ant. die kaudale Wand des Ventr. lobi infundib. angerissen wird. Durch sorgfältigste Präparation lassen sich jedoch grobe Verletzungen vermeiden.

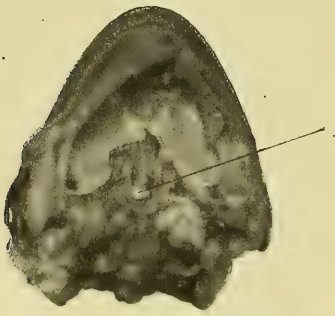

Abb. 7. Freilegung der Hypophyse wie zur Exstirpation. (Eine photographische Aufnahme während der Operation ist nicht möglich wegen der ungünstigen Beleuchtungsverhältnisse.)

Die operierten Tiere waren sehr ruhig, reagierten träge auf äußere Reize, wurden ödematös und gingen nach 9—77 Tagen ohne charakteristische Erscheinungen zugrunde (vgl. Tab. 4). Die subkutanen Lymphräume waren beim Tode häufig mit Flüssigkeit gefüllt, während sie bei normalen Tieren völlig oder fast ganz leer sind.

Tabelle 4. Lebensdauer der hypophysipriven Frösche.

Frosch	Operiert am	Lebensdauer in Tg.	Frosch	Operiert am	Lebensdauer in Tg.
x	11. IX. 1919	(25)[3])	A	22. X. 1919	(34)
y	11. IX. 1919	18	B	22. X. 1919	(34)
1	18. IX. 1919	76	I	22. X. 1919	73
2	18. IX. 1919	(19)	II	22. X. 1919	77
5	23. IX. 1919	9	3	6. XI. 1919	21
6	23. IX. 1919	(10)	4	6. XI. 1919	16
9	29. IX. 1919	50	m	13. XI. 1919	(29)
r	29. IX. 1919	35	a	3. XII. 1919	(33)
7	10. X. 1919	(10)	b	3. XII. 1919	(33)
8	10. X. 1919	(10)	c	4. XII. 1919	25
			d	4. XII. 1919	54

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. **146**, 3. 1912.
[2]) Physiol. Untersuchungen über d. Endorgan d. N. VIII. **53**. Wiesbaden 1892.
[3]) Die eingeklammerten Zahlen beziehen sich auf getötete Tiere.

Verfolgt man die Wasserumsätze der hypophysipriven Frösche an Hand der Tabelle 5, so ersieht man hieraus einmal eine Verminderung der Wasseraufnahme, weiter eine Verminderung der Harnabscheidung. Die gleiche Verlangsamung der Ausscheidung läßt sich nach subkutaner Injektion von Ringerlösung feststellen, wobei die Tiere trocken saßen. Der hypophysiprive Frosch scheidet in gleicher Zeit nur $^1/_3$ bis $^1/_2$ der Harnmenge des normalen ab; die Lymphräume enthielten dann bei den operierten Tieren einen Teil der injizierten Flüssigkeitsmenge.

Tabelle 5. Exstirpation der Hypophyse. (Bezeichnungen wie in Tabelle 1.)

Datum	Zeit	Kontrolltier		Oper. Fr. I.		Oper. Fr. I.		Wasseraufnahme in %			Harnmenge in %			Bemerkungen
		A.-G.	N.-G.	A.-G.	N.-G.	A.-G.	N.-G.	K.	I.	II.	K.	I.	II.	
18. IX.	11h p.m.	—	38,0	—	39,0	—	39,2	—	—	—	—	—	—	a) [1]) operiert
19. IX.	8h a.m.	39,2	37,7	40,4	39,9	41,2	40,7	3,2	3,6	5,1	3,8	1,2	1,2	in Wasser
19. IX.	6h p.m	40,0	38,8	40,8	40,6	41,4	41,1	6,1	2,3	1,7	3,0	0,5	0,7	gesetzt.
20. IX.	8h a.m.	41,9	38,5	42,8	41,3	43,5	42,5	7,9	5,4	5,8	8,1	3,5	2,3	
2. X.	9h a.m.	—	40,9	—	37,4	—	52,8	—	—	—	—	—	—	b) trocken gesetzt.
2. X.	10h a.m.	—	39,0	—	36,1	—	51,5	—	—	—	—	—	—	in Wasser gesetzt.
2. X.	6h p.m.	41,2	39,2	38,8	38,3	53,5	52,6	5,6	7,5	3,9	4,9	1,3	1,7	(operiert am 23. IX.)
16. X.	8h a.m.	—	35,0	—	38,0	—	39,6	—	—	—	—	—	—	
17. X.	5h p.m.	37,7	35,2	39,9	39,2	41,0	40,6	7,7	5,0	3,5	6,6	1,8	1,0	c) trocken gesetzt.
17. X.	6h p.m.	—	34,0	—	38,1	—	38,6	—	—	—	—	—	—	in Wasser gesetzt.
17. X.	9h p.m.	35,1	34,1	38,9	38,7	39,3	39,2	3,2	2,1	1,8	2,8	0,5	0,3	

IV. Zusammenfassung der Ergebnisse.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen sind in der nachstehenden Tabelle 6 zusammengefaßt, und zwar sind die angeführten Zahlenwerte der Flüssigkeitsumsätze Mittelwerte, die aus allen angestellten Versuchen errechnet wurden.

Auffallend ist die Neigung der operierten Tiere (vorausgesetzt, daß der betr. Eingriff überhaupt nachweisbare Folgen erkennen ließ) zur Wasserretention. Es liegt hier der Gedanke nahe, daß die wasserabscheidenden Organe empfindlicher und mehr von der Integrität anderer Organe abhängig sind als das resorbierende Organ, nämlich die Haut.

Eine Steigerung der Wasseraufnahme und Harnproduktion trat nur nach Abtrennung der Zweihügel und Durchschneidung der vorderen Wurzeln ein, während nach den

[1]) a, b und c sind verschiedene Gruppen von je 3 Tieren.

Tabelle 6. Übersicht der Ergebnisse.

Abschnitt III B.	Eingriffe	a[1]) Wasseraufnahme in 20 St. in %	b[1]) Harnmenge in 20 St. in %	a—b[2])	Anzahl d. Versuche
—	Normales Tier	8,7	8,6	0,1[3])	31
1	Abtr. d. Zweihügel	14,2	12,9	1,3	6
2b	Exstirp. d. Sympath.	5,3	3,0	2,3	14
3	Exstirp. d. Rückenmarks . .	4,2	2,8	1,4	8
4a	Durchschn. aller Wurzeln . .	4,4	3,3	1,1	7
b	Durchschn. d. hint. Wurzeln .	4,4	3,1	1,3	8
c	Durchschn. d. vord. Wurzeln	11,1	10,2	0,9	6
6	Exstirpation d. Hypophyse .	4,9	3,1	1,8	21

übrigen Eingriffen, soweit sie überhaupt nachweisbare Folgen hatten, eine Verminderung der Wasserumsätze erfolgte.

Die Steigerung der Gesamtflüssigkeitsumsätze nach Abtrennung der Zweihügel spricht mit großer Wahrscheinlichkeit für den Wegfall normalerweise vorhandener hemmender Impulse, die von diesem Gehirnteile ausgehen. Eine Steigerung der Wasserumsätze, d. h. der Wasseraufnahme und Harnsekretion, bestand auch nach Durchtrennung der motorischen Wurzeln; allerdings ist sie nicht so stark ausgeprägt wie bei Verlust der Zweihügel. Hier dürften wohl vasomotorische Störungen im wesentlichen als Ursache in Betracht kommen. Im einzelnen müßten wir es uns etwa so vorstellen, daß die Vasokonstriktoren, die sicher in den vorderen Wurzeln verlaufen, ausfallen, und daß nur noch die Vasodilatatoren übrig bleiben. So ist es verständlich, daß wir eine gesteigerte Wasseraufnahme durch Erweiterung der Hautgefäße und eine gesteigerte Harnabscheidung durch Erweiterung der Nierengefäße finden. Diese Annahme wird auch dadurch gestützt, daß die Flüssigkeitsumsätze eine Neigung zur Abnahme zeigen, je weiter der Zeitpunkt der Operation zurückliegt. Ganz normale Verhältnisse traten jedoch in keinem meiner Fälle ein. Dies würde übereinstimmen mit der Erfahrung, daß auch bei Säugern einige Zeit nach der Durchschneidung eines peripheren Nerven die zunächst eintretende Gefäßerweiterung wieder zurückgeht.

Die im Gegensatz hierzu beobachtete Verminderung der Wasserumsätze nach Durchtrennung der hinteren Wurzeln ließe sich dann entsprechend — wenigstens zum Teil — durch den Ausfall der Dilatatoren erklären.

[1]) Die Größen a und b sind arithmetische Mittel der Ergebnisse aller Versuche.

[2]) Positiver Wert von a—b ist Wasserretention.

[3]) Durch die Zusammenfassung vieler Ergebnisse zeigt hier zufällig auch das Mittel der normalen Tiere im 20 Stundenversuch eine geringe Wasserretention. Bei längerer Versuchsdauer nehmen sie aber wegen fehlender Ernährung stets langsam an Gewicht ab.

Wenn weiter Exstirpation des Rückenmarks und Durchtrennung aller Wurzeln eine Verminderung der Wasserumsätze und etwa gleich hohe Wasserretention zur Folge haben, so wird man kaum fehlgehen, wenn man diese Herabsetzung von Resorption und Sekretion auf das Sinken des Blutdrucks nach Lähmung großer Vasomotorengebiete zurückführt. Daß die Durchtrennung aller Wurzeln in meinen Versuchen quantitativ geringere Störungen hervorrief, als Durchschneidung der hinteren Wurzeln allein, ist dadurch zu erklären, daß die Durchtrennung der vorderen Wurzeln allein in gewissem Sinne umgekehrte Wirkung, nämlich Erhöhung der Wasserumsätze ergab. Abgesehen davon stimmt die Wirkung der Durchschneidung aller Wurzeln mit den Folgen der Durchschneidung der hinteren Wurzeln überein, während die Durchschneidung der vorderen Wurzeln qualitativ entgegengesetzt wirkt. Das kann vielleicht dahin gedeutet werden, daß von den Impulsen, welche normalerweise das Rückenmark durchlaufen, die den hinteren Wurzeln folgenden, d. h. die gefäßhemmenden Impulse, überwiegen.

Schwieriger liegen die Verhältnisse bei der Deutung der nach Exstirpation des Grenzstranges beobachteten Verringerung der Wasseraufnahme und Harnabgabe. Nach Asher[1]) verlaufen im Sympathicus die Sekretion der Niere hemmende Fasern (bei Katzen); man hätte daher — unter der Voraussetzung, daß dies auch auf die Amphibien zutrifft — erwarten sollen, daß Verlust der hemmenden Fasern Vermehrung der Absonderung bewirkte. Das trat aber bei den von mir operierten Fröschen nicht ein. Sicherlich hat die Exstirpation des Grenzstranges und seiner Ganglien vasomotorische Störungen zur Folge, Störungen, die sich bei meinen Tieren selbst wochenlang nach der Operation noch zeigten; denn die Hautgefäße, die beim Frosch besonders stark entwickelt sind, waren mangelhaft gefüllt. Auffallenderweise machten auch Herz und Leber einen anämischen Eindruck. Es scheint also diese Vasomotorenstörung so im Vordergrund zu stehen, daß möglicherweise der Ausfall der spezifischen, die Sekretion hemmenden Wirkung nicht in Erscheinung tritt.

Aber hierzu kommt noch ein zweites. Der Sympathicus soll für die Hypophyse sekretorische Fasern liefern; das haben Weed, Cushing u. Jacobson[2]), Shamoff[3]) — allerdings unter dem Widerspruch von Rebens u. Liftschitz[4]) — aus ihren Versuchen geschlossen. Shamoff kam zu dem Resultat, daß die nach Reizung des Halssympathicus beobachteten Erscheinungen — Steigerung der Diurese

[1]) Dtsch. med. Wochenschr. **34**, 1000. 1915.
[2]) John Hopkins Hospital Bull. **24**, 40.
[3]) Americ. Journ. of physiol. **34**, 279.
[4]) Dasselbe **36**, 47.

und Glykosurie — mit den Wirkungen der Injektion des Hypophysenhinterlappenextraktes übereinstimmen. Die Steigerung der Diurese nach Sympathicusreizung trat auch nach Durchschneidung aller Nierennerven noch ein, muß also ihren Weg zur Niere über ein Hormon durch die Blutbahn nehmen. Mit diesen Befunden decken sich z. T. meine Beobachtungen an den operierten Fröschen; sowohl die Exstirpation des Sympathicus als auch die Exstirpation der Hypophyse setzen den Wasserstoffwechsel herab, d. h. Resorption und Sekretion. Schon von Narboute[1]) wurde die Beobachtung gemacht, daß der gesamte Stoffwechsel hypophysipriver Tiere im Vergleich zu normalen vermindert ist.

Es erhebt sich daher hier die wichtige Frage, wo der Angriffspunkt des Hypophysensekretes zu suchen ist, ob es elektiv auf die Nierenepithelien wirkt, wie Schäfer und Herring[2]) u. a. annehmen, oder ob man ihm eine allgemeine Wirkung auf alle Körperzellen zuschreiben muß. Besonders die letztere Ansicht ist vielfach in neuerer Zeit diskutiert worden, und Veil[3]) hat in seiner Studie über intermediäre Stoffwechselvorgänge beim Diabetes insipidus gezeigt, daß vieles für diese Auffassung spricht. Auch die Ergebnisse meiner Versuche sprechen entschieden für eine allgemeine Zellwirkung des Sekretes, das die Hypophyse unter normalen Umständen abgibt; denn wie sollte man gerade hier die Verminderung der Wasseraufnahme und der Harnsekretion bei meinen hypophysipriven Fröschen deuten? Allerdings überwiegen die Ausfallserscheinungen seitens der Nieren; das ist aber schon allein mit der viel größeren Empfindlichkeit der Drüsenzellen der Nieren zu erklären; je höher die Zellen differenziert sind, desto niedriger liegt sicher ihre Reizschwelle, besonders wo es sich um Stoffe handelt, mit denen der Organismus in winzigen Mengen arbeitet und doch die größten Wirkungen erzielt. Weiter geht aber auch aus meinen Beobachtungen hervor, daß sicher nicht die Niere allein für Störungen im Wasserhaushalt verantwortlich zu machen ist, ein Gedanke, den z. B. Eppinger[4]) in der menschlichen Pathologie verfolgt hat [siehe auch die Arbeit von Veil[3])]. Das Gewebe und die Gewebsspalten — bei den Amphibien auch die mächtig ausgebildeten Lymphsäcke — spielen hierbei eine wichtige Rolle. Die charakteristischen Hautödeme meiner hypophysipriven Frösche, die Flüssigkeitsansammlung in den normalerweise leeren Lymphsäcken sprechen sehr hierfür, weil diese Erscheinungen

[1]) L'hypophyse cérébrale et sa signification pour l'organisme. St. Petersburg 1903. Zit. nach Biedl.

[2]) Proc. of the Royal Soc. **77**, 571.

[3]) Biochem. Zeitschr. **91**, 317.

[4]) Zur Pathologie und Therapie des menschl. Ödems. Berlin 1917.

bei den entnierten Fröschen nicht eintraten. Wahrscheinlich liegt also eine Störung des Stoffwechsels der Zellen vor, bedingt durch den Ausfall der Tätigkeit der Hypophyse, nicht eine mangelhafte Funktion der Nieren allein.

Wie sich im einzelnen die regulatorischen Vorgänge abspielen, ob die Wasserretention mit einer Retention mineralischer Stoffe im Gewebe, in der Lymphe oder im Blut einhergeht, darüber müssen weitere Versuche Aufschluß geben. Daß jedenfalls der Ablauf der osmotischen Prozesse im Froschorganismus nicht allein nach physikalisch-chemischen Gesetzen erfolgt, sondern dem Einfluß übergeordneter nervöser Zentralorgane und auch endokriner Drüsen (Hypophyse) unterliegt, das glaube ich aus meinen Versuchen und Beobachtungen schließen zu dürfen.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Bethe, habe ich viel zu danken; doch das läßt sich hier nicht mit wenigen Worten sagen. — Für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit sowie das große Interesse, das er ihr stets entgegenbrachte, möchte ich ihm auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Die Energieumwandlungen im Muskel.

I. Über die Beziehungen der Milchsäure zur Wärmebildung und Arbeitsleistung des Muskels in der Anaerobiose.

Von

Otto Meyerhof.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Kiel.)

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. März 1920.)

Die folgenden Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Jagorstiftung (Berlin) ausgeführt, der auch an dieser Stelle mein bester Dank für die gewährte Hilfe ausgesprochen sei.

Inhaltsangabe:

Einleitung.

I. Kapitel. Über das Milchsäuremaximum.
1. Methodisches (S. 234).
2. Das Milchsäuremaximum bei der Chloroformstarre (S. 242).
3. Das Milchsäuremaximum bei Ermüdung (S. 245):
a) Tetanus.
b) Einzelreize.
c) Unvollständige Ermüdung.
d) Einfluß der Temperatur.
e) Einfluß der Jahreszeit.
f) Isometrisches und isotonisches Maximum.
4. Milchsäurebildung in der Ruheanaerobiose (S. 256).

II. Kapitel. Vergleich von Wärme und Milchsäurebildung unter anaeroben Bedingungen (S. 257).
1. Methodisches (S. 257).
2. Chloroformstarre (S. 260).
3. Wärmebildung bei elektrischer Reizung des Muskels (S. 263).
4. Ruhe-Anaerobioseversuche (S. 268).

III. Milchsäurebildung und isometrische Leistung (S. 274).
1. Methodisches (S. 276).
2. Milieuversuche (S. 279).
3. Temperaturversuche (S. 280).

Einleitung.

Daß ein Verständnis für die Energieumwandlungen im arbeitenden Muskel nicht allein aus der physikalischen Analyse der Muskelarbeit gewonnen werden kann, wie sie die klassische Physiologie seit Helmholtz vorwiegend betrieb, sondern daneben die Kenntnis der chemischen

Vorgänge und ihrer Zuordnung zu den thermischen und mechanischen Äußerungen der Muskeltätigkeit unerläßlich ist, diese Wahrheit ist im Laufe des letzten Dezenniums immer mehr zum Allgemeingut der Erforscher des „Muskelproblems" geworden. Seit Fletcher und Hopkins[1]) in ihrer klassischen Untersuchung über die Milchsäurebildung im arbeitenden Muskel das Augenmerk der Forschung auf die gesetzmäßigen Beziehungen gelenkt haben, die zwischen den mechanischen Vorgängen Arbeit, Ermüdung, Starre, Erholung einerseits, dem Auftreten und Verschwinden der Milchsäure andererseits bestehen, sind eine Reihe vortrefflicher Arbeiten erschienen, die viel Licht in diese Verhältnisse gebracht, manche Rätsel gelöst und manche neue aufgegeben haben. Es sei nur an die Wärmemessungen Hills und seiner Mitarbeiter, an die Untersuchungen der Embdenschen Schule über die Milchsäurevorstufe, an die Studien v. Fürths über die Totenstarre, an die Arbeiten von Weizsäcker, Parnas, Verzàr erinnert. Da in jüngster Zeit einige umfangreiche Referate erschienen sind, die den Gegenstand nach dem neuesten Stand der Forschung erschöpfend behandeln, kann ich mich im folgenden darauf beziehen. Es sind dies die Referate von Verzàr[2]) „Über den Gaswechsel des Muskels," von A. V. Hill[3]) „Über die Beziehungen zwischen der Wärmebildung und den im Muskel stattfindenden chemischen Prozessen", sowie von A. v. Fürth[4]) „Die Kolloidchemie des Muskels und ihre Beziehung zu den Problemen der Kontraktion und der Starre".

Im Zentrum unserer Betrachtungen über den Arbeitschemismus des Muskels steht die Milchsäure. Ob diese, wie es wahrscheinlich ist, direkt oder auf indirektem Wege den Kontraktionsvorgang hervorruft, ist dafür gleichgültig, aber daß sie mit ihm in engster Beziehung steht, ist außer Zweifel. Diese Verbindung wird durch das folgende noch enger erscheinen als bisher. Auftreten und Verschwinden der Milchsäure sowie ihr weiteres chemisches Schicksal, die Verknüpfung dieser Vorgänge mit dem Sauerstoffverbrauch und der Wärmebildung im Muskel, endlich der Vergleich der Milchsäurebildung mit den mechanischen Äußerungen der Muskeltätigkeit ist der Gegenstand dieser und der folgenden Arbeiten.

In dieser ersten Arbeit berichte ich nur über die Vorgänge in der Arbeitsphase des Muskels, während in der folgenden die Erholungsphase untersucht wird; in einer späteren soll dann dem weiteren Schicksal der Milchsäure nachgegangen werden.

---

[1]) Journ. of physiol. **35**, 247. 1906—07.

[2]) Asher-Spiro, Ergebnisse der Physiologie **15**, 1. 1916.

[3]) Ebenda. S. 340; diese Arbeit ist leider durch Übersetzungsfehler, Vertauschen von Tabellen und Figuren bis zur Unverständlichkeit entstellt.

[4]) Asher-Spiro, Ergebnisse der Physiologie **17**, 363. 1919.

I. Kapitel. Über das Milchsäuremaximum.

1. Methodisches.

Die Untersuchungen von Fletcher und Hopkins müssen zweifellos der Ausgangspunkt aller Methodik von Milchsäurebestimmungen sein. Sie haben wohl abschließend alle Fehler vermeiden gelehrt, die durch Neubildung oder Schwund von Milchsäure durch fehlerhafte Behandlung der Muskeln entstehen, und einen Weg angegeben, der zu quantitativen Messungen brauchbar ist.

Aber eine andere Frage ist, ob die von ihnen gewonnenen Zahlen nicht nur unter sich gut vergleichbar, sondern auch absolut richtig sind, insbesondere ob nach fünfmaliger Ausschüttlung einer angesäuerten wässerigen Lösung mit Äther (von dreifachem Volumen) die Extraktion der Säure als quantitativ beendet angesehen werden kann. Sie selber haben daran gezweifelt, aber doch nicht, soweit ich sehe, die genaue Größe dieses Fehlers ermittelt und ihre Zahlen auch nicht auf Verluste korrigiert.

Der erste Verlust könnte schon dadurch veranlaßt werden, daß in dem in Alkohol ausgedrückten und ausgewaschenen Muskel ein Teil der Milchsäure an den Rückstand gebunden zurückbleibt. v. Fürth hat diesen Verdacht kürzlich generell für alle bisherigen Milchsäurebestimmungen ausgesprochen[1]), da nach Mondschein beim Auskochen des Muskels etwa $^1/_3$ der Säure an Muskeleiweiß gebunden bleiben und erst durch Verflüssigen des Muskelrückstandes in Alkali in Freiheit gesetzt werden[2]). Es ist indes von vornherein unwahrscheinlich, daß ein in Alkohol entwässerter zerriebener Muskel ein ähnliches Bindungsvermögen besitzt. Ich habe mich von den möglichen Verlusten dadurch überzeugt, daß ich den Rückstand von 60 g Froschmuskel, der zu einem Versuch von Chloroformstarre gedient hatte, mit einem Milchsäuregehalt von 0,55% (vgl. Versuch 8, Tabelle VII) nach Mondschein in 2 proz. Natronlauge gelöst habe. Die Flüssigkeit wurde mit Ammonsulfat und Natriumchlorid im Überschuß versetzt, durch Glaswolle filtriert, mit Schwefelsäure überneutralisiert und ein abgemessenes Volumen mit Amylalkohol extrahiert. In etwa $^1/_{15}$ der gesamten Menge befand sich 1,1 mg Milchsäure. In der ganzen Menge also etwa 16 mg. Da im ganzen in der Muskulatur 365 mg Milchsäure bestimmt wurde, entspricht dies etwa 4% des Milchsäuregehalts, wobei es jedoch möglich ist, daß ein Teil erst durch Spaltung ausgelaugter Kohlehydrate in Alkali entstanden ist. Der Verlust der Milchsäure im Muskelrückstand beträgt also nur höchstens etwa 4% des gesamten Gehaltes.

Es ergibt sich kein größerer Verlust, wenn man eine bestimmte Menge milchsauren Lithiums zu zerriebener Muskulatur von bekanntem Milchsäuregehalt hinzusetzt und dieses Gemisch wie üblich verarbeitet. Z. B. zwei Schenkel von zusammen 7,9 g von nach Vorschrift getötetem Frosch, ungereizt, wurden getrennt auf Milchsäure verarbeitet. Der eine Schenkel, 3,95 g, gab 0,85 ccm n/100 Jod (korrigiert) = 0,38 mg Milchsäure = 0,010%, zu dem anderen Schenkel wurde 5 ccm n/100 Lithiumlactat hinzugesetzt, und dieser dann ebenfalls verarbeitet. Es ergab sich 10,4 ccm n/100 Jod (korrigiert), nach Abzug des Ruhegehalts 0,85 cm also 9,55 ccm, statt theoretisch 10 ccm. Es fehlen also auch hier etwa 4%. Im übrigen fällt die Differenz in die Fehlerbreite der Milchsäurebestimmung im Muskel[3]).

[1]) Asher-Spiro a. a. O. S. 386.

[2]) Biochem. Zeitschr. **42**, 105. 1912.

[3]) Obige Kontrollversuche wurden erst angestellt, als die Arbeit weit vorgeschritten war. Es wurde daher unterlassen, die hier ermittelten 4% Verlust bei der Korrektur (s. das folgende) zu berücksichtigen und alle Bestimmungen daraufhin umzurechnen. Es wäre jedoch richtiger gewesen, unter Berücksichtigung dieses Milchsäureverlustes statt des im folgenden ermittelten Faktors von 1,19 den Faktor 1,24 zu benutzen, was für genaue Verwertung der erhaltenen Durchschnittszahlen dieser und der folgenden Arbeit zu beachten ist.

Die alkoholische Lösung der Milchsäure wird von Fletcher und Hopkins völlig zur Trockne eingedampft, dann mit Wasser aufgenommen, nochmals zur Trockne eingedampft, und nach Abdestillieren des Äthers findet ein drittes Eindampfen statt. Dazu machen sie die Bemerkung, daß dadurch kleine Mengen flüchtiger Säuren entfernt werden, während nur unmeßbar geringe Verluste an Milchsäure auftreten. Ich habe in zahlreichen Fällen die Beobachtung gemacht und auch in Kontrollbestimmungen mit milchsaurem Lithium bestätigt gefunden, daß man wohl vorsichtig auf dem Wasserbad die mit etwas Wasser versetzte alkoholische oder ätherische Lösung knapp zur Trockne eindampfen darf; sobald man aber den Rückstand vollständig eintrocknet und auch nur kurze Zeit auf dem kochenden Wasserbad erhitzt, treten schon Verluste an Milchsäure ein, die bei sehr kleinen Milchsäuremengen prozentual recht groß sein können. Ja bei längerem derartigen Erhitzen kann man, wenn man es mit wenigen Milligramm Milchsäure zu tun hat, die Hälfte zum Verschwinden bringen. Dieser Punkt muß jedenfalls sorgfältig beachtet werden. Trotzdem kam bei dem wechselnden Gasdruck der Sperrzeiten in meinen Versuchen wiederholt das Versehen vor, daß das Eindampfen zu lange fortgesetzt wurde und es mindestens unsicher blieb, ob dadurch Verluste hervorgerufen wurden. In wenigen solchen Fällen, wo keine Doppelbestimmungen mehr ausgeführt werden konnten, habe ich, falls der Fehler nur unbeträchtlich sein konnte, die Bestimmung verwertet, aber ebenso wie andere Versuche mit Verlusten geringen Umfangs mit einem Stern versehen (*). Diese Zahlen sind also um einen nicht genau angebbaren Betrag (etwa 5—15%) zu klein.

Das größte Bedenken hinsichtlich quantitativer Vollständigkeit muß sich gegen die Extraktionsmethode der englischen Autoren richten. Sie haben die wässerige Lösung mit $^1/_4$ Volumen stark konzentrierter Phosphorsäure angesäuert, aber im übrigen nicht mit Salz gesättigt. Nach den Bestimmungen von Ohlsson[1]) ist der Teilungskoeffizient von freier Milchsäure zwischen Äther und Wasser gleich 0,1 und wird durch Mineralsäuren nur wenig geändert, wohl aber durch Sättigung mit Ammonsulfat, wo er 0,3 beträgt. Läßt man nun den Teilungskoeffizienten durch die starke Phosphorsäure sich auf 0,2 verändern, so ergibt sich, daß beim fünfmaligen Ausschütteln mit dem dreifachen Volumen Äther die Teilungszahlen für die wässerige Lösung 62,5; 39; 24; 15; 9,4 sind; mithin bleiben, wenn sonst ohne jeglichen Verlust gearbeitet wird, etwa 10% zurück. Schüttelt man dagegen nach Parnas[2]) zehnmal mit dem gleichen Volumen Äther unter Sättigung mit Ammonsulfat, so berechnet sich der Extraktionsverlust theoretisch (jedesmal absolutes Gleichgewicht vorausgesetzt) nur zu 2%.

Nachdem ich jedoch auch bei zehnfachem Ausschütteln mit Äther stets Extraktionsverluste von gegen 10% erhielt, ging ich zu der von Ohlsson angegebenen Methode der Extraktion mit Amylalkohol über (Teilungskoeffizient Amylalkohol: Ammonsulfat gesättigtes Wasser = 1,3), die ich, abgesehen von besonderen Vergleichsversuchen, für alle Experimente dieser Arbeit verwandt habe. Hiermit kann man bei gleichem Zeitaufwand, fünffachem Ausschütteln der sauren Lösung mit Amylalkohol und fünffachem Ausschütteln des Amylalkohols mit Soda und einer Reihe weiterer Manipulationen, die nicht mehr Zeit beanspruchen als die Verarbeitung des Ätherrückstandes, tatsächlich eine vollständige Extraktion erzielen und zu Werten gelangen, die sich auch bei sehr geringen Mengen Milchsäure von den Kontrollbestimmungen ohne Extraktion kaum unterscheiden.

Gegenüber der von den englischen Autoren befolgten Methode der Wägung der Milchsäure als wasserfreies Zinklactat hat sich inzwischen die Milchsäure-

[1]) Skandinav. Arch. f. Physiol. **33**, 231. 1916.
[2]) Zentralbl. f. Physiol. **30**, 1. 1915.

bestimmung von Fürth und Charnass dank ihrer größeren Bequemlichkeit und Feinheit allgemein eingebürgert und kommt für die Bestimmung weniger Milligramm Milchsäure allein in Betracht. Parnas hat hierfür ein Mikroverfahren im Anschluß an Embden[1]) ausgearbeitet, das ich übernommen habe. Nur habe ich zur Zersetzung nicht n/1000 Kaliumpermanganat, sondern, falls es sich um etwas größere Mengen Milchsäure handelte (4—20 mg) n/200, wenn Mengen unter 4 mg zu erwarten waren, n/400 benutzt. Weitere Verdünnungen ergaben mir keine genaueren Resultate. Es erwies sich als notwendig, die Vorratsflasche von Bisulfit (n/100) gegen Luftkohlensäure zu schützen und die Flüssigkeit aus einer mit Natronkalkrohr versehenen Bürette in die Vorlage abzufüllen. Ohne diese Vorsichtsmaßregel band die Lösung nach längerem Stehen an der kohlensäurehaltigen Luft den Aldehyd nicht mehr quantitativ. Zur Titration diente n/100-Jodlösung. Diese wurde eingestellt mit Natriumthiosulfat, welches wiederholt mit Kaliumpermanganat titriert wurde; Einstellung des Kaliumpermanganat mit Natriumoxalat (1 ccm n/100 Jod = 0,45 mg Milchsäure).

Sowohl vor Beginn der systematischen Versuche wie auch häufig zwischen denselben wurden Kontrollbestimmungen mit Kahlbaumschem Lithiumlactat gemacht. Die Präparate wurden vor Benutzung bei 105° getrocknet. Es wurden jeweilig bestimmt die Werte, die bei unmittelbarer Verarbeitung einer n/50- oder n/100-Lösung des milchsauren Salzes erhalten wurden, ferner nach Ausschüttelung mit Amylalkohol bzw. Äther und schließlich solche, die sich ergaben, wenn die Lösung des Lithiumlactats alle Prozeduren durchgemacht hatte, die der Muskelauszug bei seiner Verarbeitung erfährt: Verreiben mit Sand in Alkohol, Ausdrücken in Gaze, Filtration durch Papier, Eindampfen usw. Theoretisch erwies es sich als möglich, verlustlos zu arbeiten. Das Fürth-Charnasssche Verfahren selbst arbeitet bekanntlich nicht quantitativ. Bei der von mir benutzten Modifikation und den in Betracht kommenden Milchsäuremengen entgehen 4—10%, im Durchschnitt 7%, der Bestimmung. (Vgl. Tabelle I.) Indes

Tabelle I.

Direkte Milchsäurebestimmungen nach Fürth-Charnass (Milchsaures Lithium).

Nr.	Datum 1919—1920	Benutzte Menge	ccm Jod	Titer $^{n}/_{100}$ J	Auf 1 cm $^{n}/_{10}$ Milchsäure	
					$^{n}/_{100}$ J verbr.	Defizit %
1	28. I.	5 cm $^{n}/_{50}$	18,75	0,985	18,45	8
2	28. I.	5 cm $^{n}/_{50}$	18,6	0,985	18,35	8
3	1. II.	5 cm $^{n}/_{50}$	18,25	0,985	18,0	10
4	1. II.	5 cm $^{n}/_{50}$	19,05	0,985	18,75	6
5	3. III.	5 cm $^{n}/_{25}$	37,1	0,985	18,3	8,5
6	6. X.	5 cm $^{n}/_{50}$	18,9	1,00	18,9	5,5
7	31. X.	2 cm $^{n}/_{52}$[2])	7,2	1,00	18,9	5,5
8	16. XI.	4 cm $^{n}/_{50}$	15,4	1,00	19,25	4
9	29. I.	5 cm $^{n}/_{100}$	9,2	1,00	18,4	8
				Durchschnitt	**18,58**	**7,1**

war ein solches verlustloses Verarbeiten der Muskelextrakte sehr zeitraubend; es mußte sehr häufig nachgespült, deshalb mehrmals größere Flüssigkeitsmengen eingedampft werden und man verbrauchte viel Amylalkohol. Ich befolgte vielmehr ein „Routineverfahren", dessen Gesamtverlust in mehreren Bestimmungen sich übereinstimmend auf 8—10% ergab, was, zu dem Defizit der Fürth-

[1]) Abderhaldens Arbeitsmethoden V, 2, S. 1256.
[2]) Freie Milchsäure.

schen Methode hinzuaddiert, ein Minus von 15—17% ergibt, so daß alle erhaltenen Werte mit dem Faktor 1,19 multipliziert werden mußten[1]).

Innerhalb der Arbeit änderte ich gelegentlich das Zusatzglied etwas, je nach der Genauigkeit, mit der verfahren wurde und gewissen Modifikationen, doch lag es bei normalen Versuchen stets zwischen 17 und 20%; die Differenzen sind also unwesentlich. Nur wenn irgendwo geringe Verluste vorkamen, besonders beim Eindampfen von milchsäurehaltiger Ringerlösung wurde mit einem Gesamtdefizit von 17—20% gerechnet, und mithin als Zusatzglied 20—25% zur Bestimmung addiert.

Außer im Muskel mußte für die Versuche des Kapitels II die Milchsäure in größeren Quantitäten Ringerscher Lösung bestimmt werden. Ich habe dann einen aliquoten Teil nach der Vorschrift Embdens für Blut verarbeitet[2]): Zusatz von Sublimat und Salzsäure, Entfernung des Quecksilbers mit Schwefelwasserstoff. Ein Teil der von Schwefelwasserstoff befreiten, mit Natronlauge fast neutralisierten Lösung wurde im Vakuum bei 55° auf wenige Kubikzentimeter eingedampft, mit Ammonsulfat gesättigt und wie die Muskelextrakte mit Amylalkohol ausgeschüttelt. Bei reichlichem Milchsäuregehalt der Flüssigkeit konnte das Eindampfen im Vakuum unterbleiben. Es wurden dann 10 ccm direkt ausgeschüttelt. Die Verluste beim Eindampfen sind etwas höher als bei der Muskelverarbeitung, es wurden 20—22% als Zusatzglied addiert.

Über den Vergleich der Ergebnisse bei Amylalkohol- und Ätherextraktion geben die Tabellen II und III Aufschluß. Die Ätherextraktionen waren jeweils den entsprechenden Amylalkoholversuchen hinsichtlich Genauigkeit, Mengenverhältnissen vollständig analog. Es entsprechen sich also in Tabelle II Versuch 1 und 2 einerseits und 8, sowie Versuche 4—7 und 9 und ebenso sind die Extraktionen bei den Versuchen der Tabelle III genau übereinstimmend. Es wurde zehnmal mit der doppelten Menge Äther ausgeschüttelt.

Tabelle II.

Milchsäurebestimmung nach Extraktion mit Amylalkohol und Äther.

a) Amylalkohol.

Nr.	Datum 1919	Benutzte Menge	Behandlung	ccm Jod	Titer $^n/_{100}$ J	Auf 1 cm $^n/_{10}$: $^n/_{100}$ J verbr.	Gesamtdefizit % (Verluste u. Aldehydbest.)
1	1. II.	5 cm $^n/_{50}$	direkt extrahiert	18,85	0,985	18,55	7
2	2. II.	3 cm $^n/_{50}$	„ „	11,1	0,985	18,2	9
3	21. V.	5 cm $^n/_{50}$	Vollständ. Kontrolle m. vermehrt. Spülung	17,95	1,00	17,95	10
4	7. III.	5 cm $^n/_{25}$	Vollständ. Kontrolle „Routinemethode“	33,8	0,985	16,65	17
5	11. III.	3 cm $^n/_{25}$	„	20,4	0,985	16,75	16
6	21. V.	5 cm $^n/_{50}$	„	17,05	1,00	17,05	15
7	31. X.	5 cm $^n/_{52}$	„	16,0	1,00	16,65	17
			Routinemethode. Durchschnitt			**16,8**	**16**
	b) Äther.						
8	1. II.	5 cm $^n/_{50}$	direkt extrahiert	16,25	0,985	16,0	20
9	31. X.	5 cm $^n/_{52}$	Vollständ. Kontrolle entspricht „Routinemethode“	13,85	1,00	14,4	28

[1]) Vgl. Anm. 3 S. 234.

[2]) Abderhaldens Arbeitsmethoden V. 2, S. 1254.

Tabelle III. Vergleich von Äther- und Amylalkoholextraktion in Muskelauszügen.

Nr.	Datum 1919	Muskelbehandlung	% Milchsäure	ccm J in aliquotem Teil		Minus % in Äther
				Amylalkohol-extraktion	Ätherextrakt.	
1	11. X.	direkte tetan. R.	0,225	12,4	11,4	8
2	10. X.	indirekte Einzelreiz.	0,358	24,0 24,3	21,9	9

Zu Vergleichszwecken und vor allem zum Entscheid der Frage, ob wirklich alle aldehydbildende Substanz der Extrakte auch Milchsäure ist, habe ich in einer Reihe von Versuchen die Milchsäure als wasserfreies Zinklactat bestimmt. Es wurde die mit überschüssigem Ammonsulfat und 2 ccm glasiger Phosphorsäure versetzte Lösung zehnmal mit annähernd der doppelten Menge Äther ausgeschüttelt (meist 20 ccm Äther bei 12 ccm Extrakt), der Äther unter Zusatz von 10 ccm Wasser abdestilliert, das zurückbleibende Wasser abgegossen, reichlich mit heißem Wasser nachgespült, filtriert und das Filtrat 2 Stunden erst auf dem Wasserbad, dann bei offener Flamme in einem Porzellanschälchen mit 0,5 g sehr gut gewaschenem Zinkcarbonat digeriert; nachher filtriert, in gewogenem Krystallisierschälchen eingedampft, bei 105° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet; darauf wieder gelöst und in einem aliquoten Teil die Milchsäure als Aldehyd bestimmt. Die Behandlung mit Bleicarbonat wurde unterlassen, da nicht die Gewichtsmenge Zinksalz, sondern die Aldehydausbeute als Maß der Milchsäuremenge benutzt wurde. Dies Verfahren, das dem der englischen Autoren nahe kam, wurde vor allem verwandt, um ihre Zahlen mit den meinigen bei ermüdetem und starrem Muskel zu vergleichen. In der Tat stimmten die Werte jetzt vollständig mit den ihrigen überein, waren dagegen um etwa 15% kleiner als die unkorrigierten, also 25% kleiner als die auf Verlust korrigierten Werte meiner eigenen Routinemethode. Gegenüber etwaigen Zweifeln, ob nun alle Aldehyd bildende Substanz tatsächlich Milchsäure sei, ist aber zu bemerken, daß bei Kontrollen mit milchsaurem Lithium sich ein gleiches Defizit von etwa 15% ergab und andererseits, daß wenn an die Ätherextraktion direkt eine Aldehydbestimmung angeschlossen wurde, ebenfalls ein Minus von gegen 10% auftrat. Der Hauptgrund der Differenz liegt also zweifellos an der Extraktionsmethode und den Verlusten der Verarbeitung in beiden Fällen. Trotzdem könnten ganz wenige Prozente bei der Aldehydbestimmung etwas anderes als Milchsäure sein; so fand Mondschein im totenstarren Muskel etwas β-Oxybuttersäure gleich 1% der anwesenden Milchsäure. Der Umstand, daß in meiner Arbeit derartige Spuren fremder Säuren als Milchsäure gerechnet werden, ist keinesfalls für irgendeine der in der Arbeit behandelten Fragen von Bedeutung.

Tabelle IV. Zinksalzdarstellung mit anschließender Aldehydbestimmung.

Nr.	Datum	Benutzte Menge	Behandlung	mg Zn-Lactat	Davon f. Aldehydbest.	$^n/_{100}$ J korr.[1])	Sa. mg Milchs.	Theor. mg Milchs.	Verlust %
1	31. X.	50 cm $^n/_{52}$ Milchsäure	direkt best.	123	1 : 10	18,95	85,3	86,4	1,1
2	1. XI.	5 cm $^n/_5$ Li-Lact.	Ätherextr. (direkt)	120,5	1 : 10	17,15	77	90	14,5
3	17. XI.	5 cm $^n/_5$ Li-Lact.	„	114,4	1 : 10	17,3	77,8	90	13,5

[1]) In dieser Tabelle ist der Jodverbrauch schon auf $^n/_{100}$ umgerechnet und um 8% vermehrt, so daß der Aldehydfehler herausfällt. Daher entspricht die letzte Spalte dem Milchsäureverlust der Methode.

Tabelle V. Vergleich von Zinksalzdarstellung mit Aldehydbestimmung und Amylalkoholextraktion an Muskelauszügen.

Nr.	Datum 1919—20	Muskelbehandlung	Milchs. %	ccm Jod in aliquotem Teil		Minus % Zinksalz
				Amylalkoholextrakt.	Zinksalz- +Aldehydbest.	
1	25. II.	indir. tetan. Reizung	0,15	18,1	16,1	11
2	1. XII.	indir. Einzelreizung	0,316	18,1	15,75	13
3	5. XI.	Chloroformstarre	0,552	13,85	10,8	22
4	12. XII.	Chloroformstarre	0,44	16,7	14,3	14,1
					Durchschnitt	15,1

Es sei noch kurz Behandlung und Verarbeitung des Materials in der benutzten Routinemethode beschrieben, die mit leichten Modifikationen während der ganzen Untersuchung festgehalten wurde.

Die Frösche, falls irgend zu beschaffen, Rana esculenta, die im Keller kalt aufbewahrt und evtl. im Eisschrank vorgekühlt wurden, werden auf einem auf Eis stehenden Teller verarbeitet. Vor dem Ausbohren des Rückenmarks wird mit kräftigem Schnitt oberhalb des Beckens die Wirbelsäule durchtrennt, um Tötungsstreckkrämpfe zu vermeiden. Die Hinterschenkel werden dann zu dem betreffenden Versuch benutzt, meist erst nachher abgehäutet und gewogen; je nachdem, ob die Milchsäure im ganzen Schenkel oder nur im Gastrocnemius bestimmt werden sollte, wird etwas verschieden verfahren. Im letzten Fall — hierzu wurden mit wenigen Ausnahmen große Esculenten (aus Würzburg) mit Gastrocnemien von 0,8—1,5 g benutzt — wird der Gastrocnemius sorgfältig abpräpariert, für sich gewogen, in kleinem Wägegläschen vorgekühlt, aber nicht gefroren, schnell in eisgekühlten Alkohol (95%) geworfen und mit etwas Sand zerdrückt. Im anderen Fall werden die ganzen Schenkel erst in einem in Eis stehenden Glaszylinder vorgekühlt, auf eisgekühltem Teller die Muskeln abgeschnitten und sofort von einer Gehilfin in eisgekühltem Alkohol zerdrückt. Knochen und nichtverarbeitete Muskelreste werden zurückgewogen, nachträglich die Knochen sorgfältig abpräpariert. Der Abfall von Muskeln, der nicht mit auf Milchsäure verarbeitet ist, wurde für die Berechnung der für den Versuch, z. B. Wärmemessungen, benutzten Muskelmenge zum übrigen Gewicht hinzuaddiert. Die zerriebene Muskulatur blieb in Alkohol über Nacht stehen, wurde über Gaze abfiltriert, ausgedrückt, neu mit Alkohol begossen und dies dreimal wiederholt, schließlich wurde der Alkohol durch Papier filtriert. Handelte es sich dagegen um einzelne Gastrocnemien, so wurde gleich durch Papier filtriert, der Muskelrückstand dreimal mit Alkohol verrührt und jedesmal filtriert. Darauf wurde der Alkohol auf dem Wasserbade unter Zugabe eines Siedesteinchens weitgehend eingedampft, falls nötig etwas n/10-Salzsäure zur Neutralisierung zugesetzt. Die auf einige Kubikzentimeter eingedampfte alkoholische Lösung wurde jetzt entweder direkt in offener Schale fast zur Trockne eingedampft oder, falls nicht alles gleichzeitig verarbeitet werden sollte, in Meßkölbchen übergefüllt und weiterhin ein aliquoter Teil benutzt. In allen Wärmemessungen geschah stets das letztere. Einmal gestattete diese Einteilung der Gesamtmenge, stets mit derselben n/100-Titrationsflüssigkeit zu arbeiten und die zu bestimmende Milchsäuremenge in bequemen Grenzen unter 20 mg zu halten. Auf der anderen Seite erlaubte sie Doppelbestimmungen. Diese wurden bei allen wichtigen Versuchen ausgeführt. Es wurde nur so viel verwandt, daß Gelegenheit zu einer dritten Bestimmung blieb, falls sich eine größere Differenz zeigen sollte oder gelegentlich ein Versuch verunglückte.

Der in dem Porzellanschälchen fast zur Trockne eingedampfte Alkoholrückstand wird (nach Parnas) mit gesättigter Ammonsulfatlösung verrührt und

unter Druck durch ein kleines Asbestfilter in den zum Ausschütteln dienenden Meßzylinder filtriert. Ich benutzte zur Filtration einen kleinen mit Capillarhahn versehenen, etwa 5 ccm fassenden Scheidetrichter, bei dem nur der Ansatz der Capillare bis zum Hahn mit Asbest gefüllt wurde und der oben mit einem Schlauch an die Sauerstoffbombe angeschlossen werden konnte. Das Filtrat ist fast immer wasserklar, manchmal schwach gelb. Unter dreimaligem Nachgeben von gesättigter Ammonsulfatlösung (je 2 ccm) wird der Milchsäureextrakt in mit eingeschliffenem Stopfen versehene Meßzylinder von 50 ccm übergefüllt, wobei darauf geachtet wurde, daß die Lösung im Zylinder nicht mehr als 10 ccm betrug. Die Lösung wurde mit $^1/_{10}$ ihres Volumens 50 proz. Schwefelsäure und festem Ammonsulfat versetzt und dann mit Amylalkohol von gut doppeltem Volumen der gesamten wässerigen Lösung, in der Regel 25 ccm. Dann $1^1/_2$—2 Minuten geschüttelt, absitzen gelassen und darauf der Amylalkohol mit einer Pipette in eine Flasche von 50 ccm Fassungsvermögen pipettiert, in der sich 10 ccm 4 proz. Sodalösung befindet. Der Amylalkohol wird mit Soda ebenfalls $1^1/_2$ Minute geschüttelt, wobei die Milchsäure in die Sodalösung übergeht, absitzen gelassen, mit derselben Pipette der Amylalkohol in den Standzylinder zurückpipettiert, von neuem $1^1/_2$ Minute geschüttelt, wieder in die Flasche mit Sodalösung übertragen und derart mit demselben Amylalkohol fünfmal die saure Lösung und fünfmal die Sodalösung geschüttelt. Das Schütteln geschah meist mit der Hand, in den späteren Versuchen der Arbeit mit der Schüttelmaschine. Am Schluß wird in dem Sodafläschchen die völlige Klärung abgewartet, dann der Amylalkohol in eine Vorratsflasche zurückpipettiert. Um ihn zu neuen Versuchen wieder verwenden zu können, wurde er durch Destillation gereinigt. Nach dem letzten Abpipettieren wird die Sodalösung, die sich durch Abgabe von Wasser an den Amylalkohol auf etwa 6—8 ccm verringert hat, in einen 10 ccm fassenden länglichen Scheidetrichter mit Capillarrohr übertragen und von da unter Zurücklassung der Amylalkoholschicht in einen größeren, 25 ccm fassenden Scheidetrichter, Sodafläschchen und der erste Scheidetrichter werden nacheinander dreimal mit $1^1/_2$ ccm Sodalösung nachgespült, dieses Spülwasser in den großen Scheidetrichter nachgegeben, wobei die Amylalkoholschicht zum Schluß in die Capillare des kleinen Scheidetrichters abgelassen wird, so daß alle wässerige Lösung quantitativ sich im größeren befindet. Um den in Soda gelösten Amylalkohol zu entfernen, wird dreimal mit je 2 ccm reinem Benzol ausgeschüttelt, das Benzol abpipettiert und der Inhalt des Scheidetrichters unter Zurücklassung der Benzolschicht in ein Porzellanschälchen abgelassen, dreimal mit destilliertem Wasser nachgespült, die Sodalösung in dem Porzellanschälchen mit Schwefelsäure versetzt, bis sie nach Aufschäumen neutral gegen Lackmus reagiert; sie wird zum Vertreiben des Benzols kurze Zeit auf dem Wasserbad erhitzt und auf etwa 12 ccm eingedampft; danach in einen 100 ccm fassenden Claisenschen Destillierkolben abgegossen, mit 0,5 proz. Schwefelsäure nachgespült, bis das Gesamtvolumen 30 ccm beträgt und weiterhin ähnlich der Parnasschen Vorschrift verfahren. Unter Zugabe von Talkum wird auf einem Sandband zum Kochen erhitzt und dann aus einem graduierten Tropftrichter Permanganat entsprechend der abdestillierten Flüssigkeitsmenge zufließen gelassen, nachdem eine mit n/100 Bisulfit und Wasser (im ganzen 50 ccm) beschickte Liebigsche Vorlage mit einem Gummistopfen an das senkrecht nach unten gehende Ablaufrohr eines kleinen Liebigschen Kühlers luftdicht angesetzt war. Die Vorlage befindet sich ebenso wie die Bisulfitkontrolle in Eis. In die Bisulfitkontrolle wird später genau soviel Wasser nachgegeben, wie in die Vorlage überdestilliert ist.

Um die verwandte Methode gegen alle Bedenken sicherzustellen, muß auch ermittelt werden, daß man nicht zu hohe Werte bekommt. Diese können herrühren 1. von nachträglicher Milchsäurebildung in den Muskeln bei ihrer Verarbeitung; 2. von Spaltung des Zuckers beim Eindampfen der Extrakte; 3. von

Aldehydbestimmungsfehlern infolge nicht entfernten Amylalkohols u. dgl. Punkt 3 läßt sich mit Leichtigkeit durch Leerversuche ausschließen. Punkte 1 und 2 werden ausgeschlossen durch Bestimmung des Milchsäuregehalts an frischen ungereizten, nach obiger Angabe präparierten Froschmuskeln. Die so gefundenen Werte liegen stets um 0,015% Milchsäure, bezogen auf das Muskelgewicht, niemals über 0,02% und stimmen genau überein mit dem Milchsäuregehalt von in Sauerstoff völlig erholten Gastrocnemien (vgl. nächste Arbeit, Kapitel 1). Diese Werte entsprechen den niedrigsten Anfangswerten von Fletcher und Hopkins, die in der Regel 0,025—0,035% Milchsäure verzeichnen[1]). Indessen erhält man diese ganz niedrigen Werte nur, wenn die Frösche ohne Streckkrämpfe getötet werden. Das erhellt aus folgendem: Wurden die Frösche nach kurzem Tötungsstreckkrampf verarbeitet, so betrug der Anfangsmilchsäuregehalt 0,04—0,05%, in einem Fall, wo bei sehr erregbaren Fröschen ein anhaltender Streckkrampf auftrat, war der Anfangsgehalt 0,08%. Handelt es sich also darum, die durch Reizung hervorgerufene Milchsäurebildung mit irgendeiner anderen Größe zu vergleichen, so dürfen nur völlig reizlos getötete Frösche benutzt werden. Andererseits wurde auch der Einfluß von Manipulationen an den Fröschen, wie sie zur Vorbereitung der Wärmemessungen des Kapitel II unvermeidlich sind, untersucht. Die Erhöhung des Milchsäuregehaltes war ganz unbeträchtlich, er blieb unter 0,02%. Ob es überhaupt einen Ruhemilchsäuregehalt gibt und die gefundenen 0,015% nicht durch unvermeidliche momentane Reizung beim Durchschneiden der Nerven, Abpräparieren der Muskel und Zerreibung im eisgekühlten Alkohol hervorgerufen werden, lasse ich dahingestellt; das letztere ist ja nicht unwahrscheinlich. Dieser Gehalt bedeutet dann also das methodische Fehlerminimum, das nicht unterschritten werden kann. Für alle Fälle, wo die Milchsäurebildung unter experimentellen Bedingungen mit irgendeiner anderen Größe (Wärme, Arbeit, Sauerstoff) verglichen werden sollte, wurden daher bei unkomplizierten Fällen 0,015 bis 0,02% Anfangsmilchsäure in Abzug gebracht. In einzelnen anderen Fällen,

Tabelle VI. Milchsäureruhewerte in frisch getöteten Esculenten.

Nr.	Datum 1919—20	Bemerkungen	G-Muskeln	ccm $^n/_{100}$ J, corr. [2])	mg Milchs.	%
1	28. V.	getötet nach Vorschrift	12,3	3,6	1,6	0,013
2	4. VI.	„ „ „	7,1	2,4	1,1	0,015
3	27. IX.	getötet nach Vorschrift (Haut mit zerrieben)	5,7	1,45	0,65	0,011
4	11. X.	dgl. getötet 1^h bei Zimmertemp.	5,9	2,05	0,9	0,0155
5	31. V.	dgl. 1^h bei Zimmertemp.	14,3	5,6	2,5	0,0175
6	14. VI.	dgl., wie für Wärmeversuch behand.	9,9	3,7	1,7	0,017
7	1. III.	nach Vorschrift. 1. Schenkel	3,95	0,85	0,38	0,010
					Durchschnitt:	0,014
8	20. V.	getötet mit Streckkrampf	12,8	13,9	6,25	0,049
9	27. IX.	dgl; übererregbar, starke Streckkrämpfe.	6,2	10,9	4,9	0,079

[1]) Die Werte der englischen Autoren für Zinklactat habe ich stets auf Milchsäure umgerechnet.

[2]) In dieser und allen folgenden Tabellen sind die Jodwerte auf $^n/_{100}$ umgerechnet und mit 17—20% Zusatz versehen, zur Korrektur von Verlusten und Aldehyddefizit.

bei leichtem Tötungskrampf, ferner wo beim Durchziehen der Drähte unter den Nerven stärkere Reizungen stattfanden, sowie in der Anfangszeit der Untersuchung 0,03—0,04%, was dem Anfangsmilchsäuregehalt der damaligen unvollkommeneren Versuchsanordnung entsprach. Durch diesen Anfangsgehalt kommt eine unvermeidliche Unsicherheit in alle absoluten Berechnungen hinein, doch läßt sich diese bei richtiger Behandlung der Frösche auf ± 0,01% Milchsäure einengen. Durch den niedrigen Milchsäuregehalt der Ruhefrösche von 0,015% sind auch gleichzeitig andere methodische Bedenken widerlegt. Auch wenn wenige Prozent des Endwertes durch andere aldehydbildende Substanzen als Milchsäure bedingt sein sollten, wären auch diese Substanzen nicht präformiert, sondern müßten gleichzeitig mit der Milchsäure entstehen.

2. Das Milchsäuremaximum bei der Chloroformstarre.

Das Maximum an Milchsäure, das unter verschiedenen Umständen im Muskel gebildet wird, ist seit Fletcher und Hopkins Gegenstand vielfacher Untersuchungen gewesen. Die Autoren erhielten bei der Wärmestarre ein Milchsäuremaximum von zu höchst 0,42%[1]) dasselbe nach Zerschneiden des Muskels und Aufbewahren der zerkleinerten Muskulatur bei Zimmertemperatur und schließlich auch bei der durch Chloroformdampf erzeugten Starre. Jedoch war das Starremaximum in den verschiedenen Monaten nicht gleich, es lag in den Frühjahrsmonaten bei etwa 0,28%, in den Herbstmonaten bei 0,4%. Interessanter aber war noch ein anderes Faktum: Wurden die Muskeln erst gereizt und sogleich in Starre versetzt, so war das Starremaximum nicht verändert, aber auch dann, wenn die Starre nach wiederholter Reizung und anschließender Erholung in Sauerstoff ausgelöst wurde, blieb das Milchsäuremaximum dasselbe. Indes der Schluß, den die Autoren daraus zogen, daß dies für eine in konstanter Menge vorhandene Vorstufe spräche, in die sich die Milchsäure jeweilig in der Erholung wieder zurückverwandelt, kann nach den Versuchen Laquers nicht mehr aufrecht erhalten werden[2]). Nach ihm entsteht das Maximum durch Selbsthemmung der Milchsäurebildungsreaktion infolge zunehmender Acidität; zerschnitt er die Muskeln, suspendierte sie in 2% Bicarbonatlösung und versetzte die zerschnittenen Muskeln in Wärmestarre, so erhielt er erheblich höhere Werte; in einem Versuch (24. X. 13) z. B. 0,9% Milchsäure, während sich in Kochsalzlösung 0,4% ergab; gleichzeitig nahm der Glykogengehalt von 1,34% in Bicarbonat auf 0,14%, in Natriumchlorid auf 0,46% ab. Im ersten Fall ist also fast das ganze Glykogen in Milchsäure umgewandelt. Andererseits fanden fast gleichzeitig Fletcher und Brown[3]), daß das Starremaximum bei Suspendierung der Froschmuskeln in verdünnter Salzsäure nur etwa 0,2% beträgt.

[1]) Übersicht über die Starremaxima bei verschiedenen Tieren bei A. v. Fürth a. a. O. S. 386.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **93**, 60. 1914—15.

[3]) Journ. of physiol. **48**, 201. 1914.

Unter diesen Umständen kann also die Konstanz des Starremaximums unabhängig von vorhergehender Reizung nicht für die Theorie der Rückverwandlung der Milchsäure in Anspruch genommen werden.

Meine eigenen Messungen an starren Muskeln wurden größtenteils in anderem Zusammenhang vorgenommen. Ich teile die Resultate hier mit, einmal wegen der absoluten Zahlen und um die Veränderung des Maximums bei Fröschen verschiedener Herkunft zu zeigen. Wie im methodischen Teil berichtet, sind die Milchsäurewerte bei mir 20—25% höher als bei den englischen Autoren. Im übrigen ergibt sich der gleiche Unterschied zwischen Frühjahrsfröschen einerseits und Herbstfröschen andererseits, und dieser wäre vielleicht noch größer, wenn nicht die Starre bei ersteren in Ringerlösung, bei letzteren in Wasserstoffatmosphäre vorgenommen wäre. Die Chloroformstarre wurde in Ringerlösung durch Zugabe von 5—8 ccm Chloroform und kräftiges Schütteln hervorgerufen. Am Temperaturanstieg (vgl. Abb. 3) läßt sich beobachten, daß die aktive Starre nach etwa 3—4 Stunden beendigt ist. Die Muskeln sind dann weiß, wie geronnen, und in Starreverkürzung. Die Starre in Wasserstoffatmosphäre wurde dadurch herbeigeführt, daß Wasserstoff durch eine mit Chloroform gefüllte Waschflasche unter eine geschlossene Glasglocke geleitet wurde, unter der die Muskeln auf einem Glasteller lagen. In diesem Fall blieben die Muskeln etwa 20 Stunden bei Zimmertemperatur im Chloroformdampf liegen, ehe sie verarbeitet wurden. Versuche 1 und 2: Frühjahr, Versuche 3—6: Sommer, 7—8: Herbst, und 9: Winter 10: Temporaria. (Tab. VII).

Tabelle VII. Milchsäuremaximum bei Chloroformstarre.

Nr.	Datum 1919—20	Art und Vorbehandlung der Frösche	Milieu	Dauer d. Starre	Temp. Grad	G-Muskeln	mg Milchs.	%
1	5. III.	gr. Escul. (Würzbg.)	Ringerlsg.	15^h	22	67	287	0,42
2	13. III.	„ „ „	„	6^h	22	58,5	261	0,445
3	17. VI.	Escul., frische Sommerfrösche (Holstein)	„	$6^1/_2{}^h$	22	32,5	161,5	0,50
4	15. VII.	kl. Escul. frisch. (H.)	„	5^h	14	48,3	235	0,485
5	18. VII.	dgl.	„	5^h	27,5	46,8	226,5	0,485
6	22. VII.	dgl.	„	6^h	27,5	45,3	199	0,44
7	16. IX.	kl. Escul., frische Herbstfrösche (H.)	„	5^h	14	44,5	254	0,57
8	5. XI.	große Escul. frisch. (Würzburg)	H_2	21^h	ca. 13	66,3	365	0,552
9	12. XII.	Würzburger Escul. Hungerfrösche	H_2	22^h	ca. 10	40,0	176	0,44
10	17. II.	Temporaria. kl. Holst.	Luft	20^h	ca. 16	16,9	99	0,59

In Versuchen 8 und 9 ist die Milchsäure in einem aliquoten Teil auch als Zinksalz bestimmt, in Versuch 8 ergibt sich ohne Korrektur für Verluste 267 mg Milchsäure = 0,402%, in Versuch 9 ohne Korrektur

138 mg Milchsäure = 0,345%. Dies Ergebnis stimmt genau mit dem von den englischen Autoren in den gleichen Monaten erhaltenen überein. Es kann nicht fraglich sein, daß die hier erzielten größeren Werte lediglich auf vollständigere Extraktion und genauere Korrekturenberechnung zurückzuführen sind.

Wodurch wird die Verschiedenheit des Milchsäuremaximums in den einzelnen Monaten bewirkt? Wenn, wie aus den Versuchen Laquers zu entnehmen ist, weder der Glykogenvorrat noch die begrenzte Menge einer Milchsäurevorstufe für das Maximum maßgebend ist, sondern die Selbststeuerung des Prozesses durch H-Ionen, so müssen wir folgern, daß in den verschiedenen Monaten eine wechselnde Empfindlichkeit dagegen besteht. Das läßt sich auch wahrscheinlich machen. Mancherlei Anhaltspunkte sprechen dafür, daß die anaerobe Erschöpfung durch elektrische Reizung ebenfalls durch die Zunahme der Acidität bedingt wird. Und man findet, daß das Starremaximum bei Fröschen verschiedener Herkunft und Vorbehandlung sich ganz ähnlich wie das Ermüdungsmaximum verhält. So fiel bei Fröschen, die in den Wintermonaten im Keller hungerten, das Starremaximum ebenso ab wie das Reizmaximum (vgl. Abb. 1). Andererseits ergaben Temporarien, die noch im Winter das allerhöchste Ermüdungsmaximum aufwiesen, das ich jemals erhielt, auch gleichzeitig das höchste Starremaximum (0,59%). Dabei kann es dahingestellt bleiben, ob die wechselnde Empfindlichkeit gegen H-Ion auf Neutralisationsvorgängen im Muskel oder auf einer direkten Änderung der Labilität des säurebildenden Prozesses beruht.

Andere Formen chemischer Starre habe ich nicht systematisch untersucht, ich möchte aber der Ansicht Ausdruck geben, daß wahrscheinlich alle echte Starre, d. h. auf aktiver Verkürzung contractiler Elemente, nicht auf Schrumpfung von Bindegewebe, Gerinnung von Muskelplasma und dergleichen beruhend, durch Milchsäurebildung hervorgerufen wird, daß es eine andere Verkürzungssubstanz nicht gibt, und daß alle diese chemischen Körper nur zur Auslösung der Bildung von Milchsäure dienen. Wenigstens für eine Substanz, bei der man am ehesten an primäre Starre denken könnte und gedacht hat, für Natronlauge, habe ich mich auch experimentell davon überzeugt. So betrachtet Mines[1]) in seiner scharfsinnigen Analyse des Kontraktionsvorganges die Natronlauge ebenso wie die Milchsäure als Verkürzungssubstanz, und sieht die Wirksamkeit beider geradezu als einen Beweis der Quellungstheorie der Muskelkontraktion an. In einigen Starreversuchen mit Natronlauge und Ammoniak fand ich, daß man zwar mit geringen Konzentrationen Natronlauge oder auch in Ammoniakdampf nur eine mangelhafte Milchsäurebildung erzielt. Dann ist aber auch der Muskel

[1]) Journal of Phys. **46**, 13. 1913.

nicht maximal starr, sondern nur gequollen oder von teigiger Beschaffenheit und in diesem Zustand wahrscheinlich abgestorben. Legt man dagegen den Muskel für eine Reihe von Stunden in $^{n}/_{10}$-NaOH, wo er abgesehen von gallertiger Quellung gleichzeitig maximale Starrecontractur aufweist, so erhält er jetzt das Starremaximum. In einem solchen Versuch an Temporarien ergab sich 0,56% Milchsäure, was dicht bei dem auch sonst erreichten Maximum lag.

3. Das Milchsäuremaximum bei Ermüdung.

Für die Theorie der Kontraktion von größerer Wichtigkeit als das Starremaximum der Milchsäure scheint mir das Ermüdungsmaximum zu sein. Fletcher und Hopkins geben an, in 16 Versuchen das Ermüdungsmaximum nach tetanischer Reizung bestimmt zu haben und trotz weitgehender Variation der Bedingungen immer annähernd dasselbe Resultat erzielt zu haben. Alle Werte lagen zwischen 0,11 und 0,21% Milchsäure. 13 von diesen zwischen 0,135 und 0,19%, der Durchschnitt war 0,16%.

„Obwohl", sagen sie, „der Reizstrom derselbe war, waren doch die Einzelheiten des Stromdurchgangs verschieden, ebenso die Jahreszeit, Temperatur, vorherige Ermüdung oder Ruhe der Frösche, Feuchtigkeit, Verteilung der Reize zwischen verschiedenen Muskelgruppen und Ähnliches. Die Reizperioden wurden von einer Stunde zu zwei geändert, mit den verschiedensten Variationen von Ruheintervallen. Obwohl wir gleiche Ermüdungsbedingungen weder erwarteten noch wünschten, so blieb doch der Milchsäuregehalt, mag er ein wahrer Indikator für die Ermüdung sein oder nicht, auffällig konstant. Es wurde immer mehr zur Überzeugung, daß das Maximum ganz dicht bei 0,16% liegt. Dies stützt die Annahme, daß unsere Durchschnittszahl so etwas wie ein Ermüdungsmaximum repräsentiert, das vermutlich leicht erreicht wird . . ." In der Regel reizten die Verfasser direkt, bei indirekten Reizungen wurde aber dasselbe Ermüdungsmaximum erzielt.

Andere Autoren, Peters, Laquer, Parnas, bestätigten die Befunde der englischen Forscher in der Richtung, daß auch sie ein derartiges Ermüdungsmaximum erreichten, das in den von Fletcher und Hopkins angegebenen Grenzen lag. Trotzdem aber ist die, wie es scheint, so gut begründete Annahme eines konstanten Ermüdungsmaximums doch nicht unter allen Umständen gültig. Vielmehr haben die Autoren gewisse Variationen, durch die man sehr charakteristische Veränderungen dieses Maximums erzielt, offenbar nicht vorgenommen. Bestätigen kann ich, daß unter gewissen Bedingungen das Maximum sehr konstant ist. So z. B. erhält man genau dieselben Milchsäuremengen, wenn man einen schon etwas ermüdeten oder ganz frischen Muskel längere Zeit tetanisch reizt, ob man dasselbe für kurze Zeit, etwa 20 bis 30 Minuten, oder auch 1—2 Stunden fortsetzt, ob man mehrmals oder selten unterbricht und die Stärke des Stroms erheblich variiert, vorausgesetzt, daß der Muskel maximale Kontraktionen ausführt

und so lange gereizt wird, bis er nur noch ganz schwach reagiert. Andererseits sind die Differenzen bei Variationen der Bedingungen oft gering, aber das ist keineswegs immer der Fall. Meine eigenen Untersuchungen führten mich vielmehr ganz allgemein zu folgendem Schluß: Es gibt für bestimmte Reizarten und Anordnungen charakteristische Ermüdungsmaxima, die jedoch untereinander nicht ganz gleich sind, vielmehr genau der unter anaeroben Bedingungen erfolgenden mechanischen Gesamtleistung der Muskeln entsprechen. Ob man noch genauer sagen darf „direkt proportional sind der isometrischen Arbeit, die in Abwesenheit von Sauerstoff geleistet wird", lasse ich dahingestellt. Experimentell ist dies nicht entscheidbar, weil es nicht möglich ist, die Milchsäure aus einer einzelnen Zuckung, sondern nur als Resultante einer ganzen Serie zu bestimmen. Dabei brauchen die anaeroben Bedingungen nicht besonders streng genommen zu werden: Ganze Hinterschenkel, zumal solche großer Frösche, in ausgekochter Ringerlösung, oder nicht abgehäutete Schenkel in Luft genügen bereits diesen Anforderungen, ja selbst mit abgehäuteten Schenkeln in Luft erhält man fast ebenso schnell das gleiche Ermüdungsmaximum, weil, wie wir aus der folgenden Arbeit sehen werden, die Fortschaffung der Milchsäure sich bei völliger Ermüdung über 15—24 Stunden hinzieht, so daß die während einer kurzen Reizperiode verschwindende Milchsäuremenge sehr gering ist. In allen Fällen aber, wo es auf den Vergleich anderer Größen (Wärme, Arbeit, Erholungssauerstoff) mit dem Milchsäuremaximum ankam, wurden größere Vorsichtsmaßregeln ergriffen. In der Regel wurde die Atmung der Muskeln durch Zusatz von Blausäure ($^n/_{2000}$) zur Ringerlösung aufgehoben, in einigen anderen Versuchen wurde in Wasserstoffatmosphäre ermüdet.

a) Tetanus.

Das tetanische Ermüdungsmaximum, das ich fand, stimmt mit dem der englischen Autoren überein, nur daß meine korrigierten Werte auch hier 15—20% höher sind. Bei Esculenten fand ich das höchste tetanische Ermüdungsmaximum bei 0,24%. Auch sah ich keinen Unterschied, ob die Muskeln direkt oder indirekt gereizt wurden.

In der Regel wurde die indirekte Reizung so ausgeführt, daß Drähte seitlich von den Ischiadici durch die Beckenwand durchgestoßen und um die Hüftknochen herumgeschlungen wurden. Die Schenkel wurden meistens nicht abgehäutet. Für die direkte Reizung wurden die Drähte um die Fußgelenke geschnürt und die ganzen Schenkel durchströmt. Meist genügte für die Bestimmungen ein Frosch, aber auch die Benutzung mehrerer zugleich machte keine Schwierigkeiten: Diese wurden für die Durchströmung hintereinander geschaltet. Es fanden nur Induktionsströme Verwendung; zur Unterbrechung des Stroms diente statt des Wagnerschen Hammers meist ein Bernsteinunterbrecher mit Quecksilberkontakt, der mit 25 Unterbrechungen pro Sekunde benutzt wurde.

b) Einzelreize.

Ganz anders aber gestaltet sich das Ergebnis, wenn man die Muskeln mit Einzelinduktionsschlägen erschöpft. Diese wurden durch ein mit Quecksilberkontakt versehenes Metronom erzeugt, das in den primären Stromkreis eingeschaltet wurde, meist mit etwa 60 Reizen pro Minute. Unter diesen Umständen ist das Ermüdungsmaximum beträchtlich höher als bei tetanischer Reizung, und zwar ist der Unterschied zwischen beiden am größten bei frischen Herbstfröschen, wo die Steigerung gut 60% beträgt; bei Hungerfröschen sinkt die Differenz, beträgt aber auch dann noch 25—40%. Bei frischen Herbstfröschen ergaben sich nun Ermüdungsmaxima von gegen 0,4% Milchsäure; das höchste bei Esculenten betrug 0,39%, bei Temporarien sogar 0,43%. Auch dieses Maximum wird ebenso leicht bei indirekter wie bei direkter Reizung erreicht. In Tab. VII ist nur ein Teil der außerordentlich zahlreichen Versuche dieser Art wiedergegeben. Unter einer Nummer sind stets Versuche an Fröschen genau gleicher Herkunft und Vorbehandlung in dicht beieinander gelegenen Zeiten und bei derselben Temperatur miteinander verglichen. (Vgl. dazu auch Abb. 1.)

Tabelle VIII. Ermüdungsmaximum durch tetanische Reizung und Einzelinduktionsschläge. (Unter jeder Nummer sind einander ähnliche Versuche bei gleicher Temperatur an Fröschen gleicher Herkunft und Vorbehandlung verglichen.)

Nr.	Datum 1919—20	Froschart	Temp. °C	Reizart	Tetanische Reizung: Muskelart[1]) u. Gewicht	Tetanische Reizung: mg Milchs.	Tetanische Reizung: % Milchs.	Einzelreizung: Muskelart u. Gewicht	Einzelreizung: mg Milchs.	Einzelreizung: %	Einzelreiz Steigrg. %
1	13. IX.	Esc. Holst.	22	direkt	6,1 g H	14,7	**0,241**			-	
	6. X.	„	22	„				5,4 g H	20,9	**0,388**	**60**
2	13. XI.	„	5	„	6,0 g H	9,1	**0,152**				
	2. X.	„	5	„				5,1 g H	14,9	**0,292**	**90**
3	24. X.	„	14	indir.	26,7 g H	65,0	**0,243**				
	10. X.	„	14	„				17,6 g H	63,0	**0,358**	**50**
4	22. X.	„	ca. 15	„	5,1 g H	11,3	**0,222**				
	10. X.	„	ca. 15	„				4,8 g H	17,4	**0,362**	**65**
5	11. X.	Esc. Würzbg.	ca. 13	direkt	11,6 g H	26,0	**0,225**				
	18. X.	„	ca. 13	„				50,7 g H[2])	169,0	**0,333**	**50**
6	29. X.	„	ca. 13	indir.	0,8 g G	1,64	**0,205**				
	31. X.	„	ca. 13	„				0,7 g G	1,80	**0,26**	**25**
7	4. XI.	„	ca. 14	„	1,2 g G	2,4	**0,20**				
	8. XI.	„	14	„				37,1 g H	105,0	**0,283**	**40**
8	6. XII.	„	ca. 6	„	14,3 g H	25,5	**0,178**				
	8. XII.	„	ca. 8	„				8,65 g H	22,0	**0,254**	**45**
9	12. I.	„	14	„	1,35 g H	2,18	**0,162**				
	14. I.	„	14	„				1,45 g G	3,5	**0,24**	**50**
10	31. XII.	Temp. H.	12,5	direkt				0,68 g G	2,75	**0,39**	
	26. I.	„	ca. 15	„				0,82 g G	3,37	**0,41**	
	27. I.	„	13	indir.				0,5 g G	2,16	**0,43**	

[1]) G = Gastrocnemius. H = ganze Hinterschenkel. [2]) 3 Frösche.

Unter Nr. 10 sind die höchsten Werte des Ermüdungsmaximums bei Einzelreizen verzeichnet, die an Gastrocnemien von Temporaria erzielt wurden.

Wie soll man nun erklären, daß durch Einzelinduktionsschläge, die etwa 60 mal in der Minute appliziert werden, in gleicher Zeit und bei gleichem Rollenabstand eine viel größere Menge Milchsäure angehäuft wird, als wenn durch den Bernsteinunterbrecher die 25fache Zahl der Reize zugeführt wird? Auch wenn durch den Öffnungsfunken des Metronoms vielleicht ein stärkerer Reiz ausgeübt werden sollte als durch den Hg-Unterbrecher des Bernsteinschen Apparats, so ist das in keiner Weise entscheidend, denn das Resultat wird nicht verändert, wenn man die Reizung mittels des Metronom nicht bis auf den Rollenabstand 0 verstärkt, sondern man erhält mindestens angenähert dasselbe Maximum bei viel schwächeren Strömen (etwa ein Akkumulator und 16 cm R.-A.). Bei erregbaren Fröschen findet bei der weiteren Reizung mit abnehmendem Rollenabstand nur eine äußerst geringfügige Mehrbildung an Milchsäure statt. Die mechanische Antwort des Muskels ist diesem Verhalten völlig analog. Der mit schwächeren Reizen ermüdete Muskel zeigt bei stärkerem Reiz nur noch sehr schwache Zuckungen und insbesondere beim Tetanus kann man feststellen, daß schließlich nur nach Ruhepausen noch eine Kontraktion auf die tetanische Reizung ausgeführt wird. Ja, bei Benutzung des Spannungshebels (siehe Kapitel III) sieht man, daß diese Verkürzung bei stärkerer Ermüdung sich von Einzelzuckungen kaum unterscheidet und damit ist dann auch das wesentlichste Moment bezeichnet, daß für die paradoxen Resultate der verschiedenen Ermüdungsmaxima verantwortlich ist. Wird ein Muskel tetanisch gereizt, so erreicht er in kurzer Zeit annähernd sein tetanisches Ermüdungsmaximum und geht bei fortdauernder Reizung völlig in Erschlaffung über, aber jedesmal wenn man den Strom selbst nur für eine Sekunde unterbrochen hat, erfolgt eine Anfangszuckung. Ebenso antwortet ein für eine Stunde und länger tetanisierter Muskel nachher noch auf eine lange Reihe von Einzelinduktionsschlägen. Es ist kaum fraglich, daß, wenn man den Tetanus nur oft genug unterbrechen würde, man wenigstens angenähert das Ermüdungsmaximum der Einzelzuckung erreichte. Daß die stärkere Erregbarkeit gegenüber Einzelreizen für das erhöhte Ermüdungsmaximum wesentlich verantwortlich ist, habe ich dadurch bewiesen, daß ich von den beiden Gastrocnemien eines Frosches zunächst beide indirekt tetanisch ermüdete, länger als zur Erreichung des Maximums nötig ist, darauf den einen entfernte und den anderen mit Einzelinduktionsschlägen weiter indirekt gereizt habe. Im zweiten Fall wurde annähernd das Ermüdungsmaximum der Einzelreize erzielt und ein Plus von 25% gegenüber dem tetanischen Maximum. Auch habe ich unter-

sucht, ob man dasselbe Maximum erhält, wenn man einen Muskel nur mit Einzelschlägen ermüdet oder ihn erst tetanisch ermüdet und dann mit Einzelreizen. Zu diesem Zweck wurden die beiden Gastrocnemien eines Frosches mit den Nerven abpräpariert, zunächst der eine Ischiadicus über zwei Drähte, die auf Korkplatten befestigt waren, gelegt und tetanisiert. Nach einer $^1/_2$ Stunde wurde der Ischiadicus des zweiten Muskels ebenfalls über die Drähte gelegt und jetzt beide gemeinsam mit dem Metronom ermüdet. In der Tat ergab sich in beiden Fällen genau dasselbe Maximum. Feinere Unterschiede der Milchsäuremengen in einzelnen Gastrocnemien müssen allerdings der Bestimmung entgehen; zudem handelte es sich in diesem Fall um die Muskeln von Hungerfröschen, die nur etwa 25% Steigerung bei Metronomreizung zeigen, und noch dazu um isotonische Kontraktionen, bei denen das Maximum, wie wir sehen werden, verringert ist. Es könnte ganz gut möglich sein, daß das besonders hohe Ermüdungsmaximum für Einzelreize bei frischen Herbstfröschen auf solche Weise nicht erzielbar wäre.

Versuch 1 (19. XII.). Große Holsteiner Esculenta, indirekt gereizt mit Wagnerhammer 25 Min.: ein Gastroc. entfernt und zerrieben: 1,1 g, 2,16 mg Milchsäure = 0,196%. Dann weiter mit Metronom gereizt (80 R. pro 1 Min.): Gastroc. zerrieben: 2,72 mg = 0,247%. Steigerung = 25%.

Versuch 2. Würzburger Esculenta. Herstellung von Schenkelpräparaten; Achillessehne gelöst (isotonische Kontraktion). Nerv über Kupferdrähte. 1. 30 Min. tetanisch gereizt; dann 35 Min. mit Metronom (70 R. pro 1 Min.) 1,1 g Gastroc.: 2,16 mg Milchsäure = 0,196%. 2. Zweites Präparat nur 35 Min. mit Metronom gereizt, dito 2,16 mg Milchsäure = 0,196%.

e) Unvollständige Ermüdung.

Zur Ermittlung der Geschwindigkeit, mit der das Ermüdungsmaximum erreicht wird, habe ich eine Reihe von Versuchen mit unvollständiger Ermüdung ausgeführt und sie mit unter gleichen Umständen (Frösche gleicher Herkunft, gleiche Jahreszeit, Temperatur, Reizart) erzielten Ermüdungsmaxima verglichen. Es ergab sich bei indirekter tetanischer Reizung in zweimal 20 Sekunden (Rollenabstand 17 und 15 cm) ein Milchsäuregehalt von 0,139% (14. X. 14°, 35,2 g Muskel, 49 mg Milchsäure). In einem anderen Versuch einmal 40 Sekunden, einmal 20 Sekunden gereizt (Rollenabstand 17 und 15 cm, 14°, 19,1 g Muskeln, 25 mg Milchsäure 11. X.), 0,13% Milchsäure. An gleichem Material wurde bei erschöpfender tetanischer Reizung ein Ermüdungsmaximum von 0,23% erzielt. In weniger als einer Minute ist also schon über die Hälfte davon gebildet.

Metronomreizung: Bei erschöpfender Reizung, September, frische Herbstfrösche 0,36%: dagegen in
7 Min. = (45 Schläge pro 1 Min.) = 320 Reize, R.-A. 15—12 cm: 0,226% (20. IX. 23,7 g Muskel, 53,5 mg Milchsäure);

6 Min. = (45 Schläge pro 1 Min.) = 270 Reize, R.-A. 15—12 cm: 0,168% (23. IX. 20,8 g Muskel, 33,1 mg Milchsäure);
2 Min. = 45 Schläge pro 1 Min. = 90 Reize, R.-A. = 14 cm : 0,118% (26. IX. 17,8 g Muskel, 21 mg Milchsäure).

Man sieht, daß mit etwa 300 Einzelzuckungen, die nicht ganz maximal sind, gut die Hälfte, mit 90 Reizen schon $^1/_3$ der gesamten Milchsäure gebildet ist. Dem entspricht durchaus das Bild der isometrischen Leistung des Muskels bei anaerober Ermüdung mit Einzelreizen. Reizt man in ähnlicher Weise, wie das hier geschehen ist, annähernd maximal und verkleinert den Rollenabstand entsprechend den kleiner werdenden Zuckungen allmählich bis auf Null, so kann man mit einem großen Gastrocnemius von 1 g gut 1000 isometrische Zuckungen verzeichnen, bis die Kontraktionen vom Spannungshebel nicht mehr deutlich geschrieben werden. Man findet dann bei Berechnung der Spannungsarbeit, daß in den ersten 200 Zuckungen etwa die Hälfte der gesamten Arbeit geleistet ist. Damit soll nicht gesagt werden, daß auch zahlenmäßig trotz fortschreitender Ermüdung eine der isometrischen Arbeit ganz genau gleiche Milchsäuremenge gebildet wird (vgl. Kapitel III). Nach Hills Messungen nimmt bei der Ermüdung die Spannungsarbeit stärker ab als die initiale Wärmebildung. Wir werden aber im nächsten Kapitel sehen, daß die Wärme pro Milchsäureeinheit bei der Ermüdung nicht zunimmt, sondern annähernd konstant bleibt. Danach muß bei der Ermüdung die Milchsäuremenge relativ zur Spannungsarbeit etwas zunehmen. Dies ändert aber nichts an dem weitgehenden Parallelismus beider Größen und an dem allgemeinen Resultat, daß eine ganz geringfügige oder völlig unmerkliche Zuckung einer ebenfalls ganz unmerklichen Milchsäurebildung entspricht.

d) Einfluß der Temperatur.

Eine weitere Variation des Milchsäuremaximums erzielt man durch Änderung der Temperatur und zwar steigt bis etwa 25° das erreichbare Maximum mit zunehmender Temperatur an. Der Unterschied scheint bei sehr erregbaren Fröschen geringer, als bei schlechter erregbaren zu sein. Dieser Unterschied ist in gleicher Weise bei der Reizung mit Einzelschlägen wie bei Tetani, bei direkter und indirekter Reizung vorhanden. In einer Reihe von Fällen wurden die Versuche so angestellt, daß zwei Schenkelpaare von genau gleich behandelten Fröschen, die sich in feuchten Kammern bei verschiedener Temperatur befanden, mit demselben Strom (direkt oder indirekt) gereizt wurden: Die Reizung wurde fortgesetzt, bis keiner von beiden mehr deutliche Zuckungen zeigte. Diese Versuche sind in Tab. 9 unter A verzeichnet; unter B sind einige zu anderen Zwecken unternommene Versuche mitgeteilt, wo die Reizung nicht mit demselben Strom und nicht am gleichen Tage,

aber unter völlig übereinstimmenden Bedingungen geschah, unter C endlich solche, die mit den Gastrocnemien des gleichen Frosches nacheinander bei Erschöpfung am Spannungshebel gewonnen wurden. Ganz besonders gering sind die Maxima, die dicht bei 0° C erreicht werden. Unter Nr. 7 sind drei derartige Versuche mitgeteilt. Der zweite Versuch ist genau bei 0,5° angestellt, die Schenkel kühlten vorher eine Stunde in Ringerlösung ab. Man könnte ja zunächst an Kältelähmung der Nerven denken, dem widerspricht aber der dritte Versuch, der ähnlich angestellt ist, nur daß hier direkt gereizt wurde. Bei zwischen gelegenen Temperaturen sind die Unterschiede natürlich geringer, aber auch hier nachweisbar. Als Mittel von 4 Versuchen tetanischer Ermüdung bei 22° (24. V.—14. VI.) ergibt sich 0,210%, als Mittel von 4 ebenso angestellten Versuchen bei 14° (24. VI.—4. VII.) 0,17%.

Tabelle IX.

Ermüdungsmaximum durch gleiche Reizung bei verschiedenen Temperaturen.

A. Reizung durch denselben Strom.

Nr.	Datum	Reizart	Tiefe Temperatur				Höhere Temperatur				% Abn. b. tief. Temp.
			° C	Muskgew.	mg Milchs.	%	° C	Muskgew.	mg Milchs.	%	
1	13. IX.	dir. Tet.	5	6,0	9,1	**0,152**	21	6,1	14,7	**0,241**	37
2	6. X.	dir. Einzelind.	8	4,8	15,9	**0,33**	22	5,4	20,9	**0,388**	17
3	6. XII.	indir. Tet.	6	14,3	25,5	**0,178**	21	13,1	26,0	**0,20**	11

B. Reizung, nicht gleichzeitig, aber unter gleichen Umständen am selben Froschmaterial.

4	21. I. 20	indir. Tet.	7,5	26,6	26,3	**0,099**					
	7. II. 20	„					20,5	29,9	45,3	**0,151**	35
5	21. I. 20	„	7,5	23,3	28,0	**0,120**					
	9. II. 20	„					20,5	27,5	47,3	**0,172**	30
6	18. VI.	„	3—5	11,4	10,5	**0,092**					
	4. VI.	„					ca. 17	7,0	12,7	**0,181**	50
7	25. VI.	„	2—3	6,9	2,9	**0,042**					
	28. VI.	„	0,5	16,8	6,3	**0,038**					
	2. VII.	dir. Tet.	0,5	14,2	4,4	**0,031**					
	14. VI.	indir. Tet.					22,5	30,6	64,5	**0,21**	

C. Reizung zweier Gastrocnemien eines Frosches am Spannungshebel.

8	28. II.	dir. Einzelr.	9	1,0	2,8	**0,28**	24	1,0	3,42	**0,34**	18
9	6. III.	dir. Einzelr.	8	1,0	2,75	**0,275**	25	1,0	3,45	**0,345**	20

Auch hier entspricht dem herabgesetzten Milchsäuremaximum in der Kälte eine verringerte mechanische Leistung. Genauere Vergleiche sind im Kapitel III mitgeteilt. Hier sei nur das Folgende angeführt: Wenn man Froschgastrocnemien am Spannungshebel bei niedriger Temperatur, z. B. 5°, erschöpft und dann auf eine höhere Temperatur, z. B. 20°, bringt, so kann man noch eine ganze Serie von isometrischen Zuckungen erzielen. Der umgekehrte Versuch gelingt nie: Kühlt man

bei 25° erschöpfte Muskeln auf 5° ab, so zucken sie dann nicht mehr. Nachträglich habe ich festgestellt, daß Cavallo und Weiss[1]) ähnliche Versuche mit dem gleichen Resultat angestellt haben, nur daß sie isotonisch zucken ließen. Diese Autoren finden, daß zwischen 0° und 25° die Erwärmung den bei tieferer Temperatur erschöpften Gastrocnemius stets zu einer neuen Kontraktionsreihe befähigt. Sie meinen, daß auch eine vorübergehende Erwärmung genügt, um, wenn nachträglich wieder auf die alte Temperatur abgekühlt wird, eine solche Zuckungsreihe zu erhalten. Ich kann aber dies Resultat nicht bestätigen. Wartet man lange genug nach wiedererfolgter Abkühlung, um sicher zu sein, daß ein Temperaturausgleich stattgefunden hat und sorgt bei Temperaturwechsel für Fortbestehen der Anaerobiose, so findet man, daß der Muskel solange er noch wärmer ist, zu Kontraktionen befähigt ist, nach völliger Abkühlung aber wieder unerregbar geworden ist. Wir finden mithin: Der ermüdete Muskel ist im Gegensatz zum unermüdeten bei hohen Temperaturen erregbarer als bei tiefen, er kann noch bei einem Milchsäuregehalt arbeiten, wo der erstere schon unerregbar ist, daher häuft sich auch in dem wärmeren Muskel eine größere Menge Milchsäure an.

e) *Einfluß der Jahreszeit.*

Schon aus dem Bisherigen geht hervor, daß den Änderungen der Erregbarkeit Änderungen des Ermüdungsmaximums parallel gehen, und das ist auch maßgebend für den Vergleich der Frösche in verschiedenen Jahreszeiten, insbesondere für das Herabgehen des Maximums bei Winterfröschen, die ohne Nahrung gehalten werden. Es besteht ein annähernder Parallelismus für die Höhe des Starremaximums, des Ermüdungsmaximums für Einzelreize und des tetanischen Maximums, nur daß, soweit ich sehe, der Abstand zwischen den beiden letzteren bei frischen Fröschen mit höherer Erregbarkeit größer ist, als bei anderen. Über die Durchschnittszahlen, die sich an Herbstfröschen, die hungernd im Keller gehalten wurden, ergaben, gibt Tab. X Auskunft (vgl. dazu auch Abb. 1).

Tabelle X. Milchsäuremaxima (in %) von Herbstfröschen, die hungernd gehalten werden (Esculenta). (Durchschnittswerte).

Monat	Starre	Einzelreize	Tetanus
Sept.—15. Okt.	0,57	0,36	0,24
15. Okt.—15. Nov.	0,55	0,30	0,21
15. Nov.—15. Dez.	0,44	0,26	0,20
15. Dez.—30. Jan.	—	0,24	0,18
Febr.	—	0,24	0,16

[1]) Journ. de physiol. et pathol. **1**, 990. 1899.

Während das Ermüdungsmaximum für Einzelreize bei Hungerfröschen Anfang Dezember nur noch 0,25% betrug, gaben frisch gefangene Holsteiner Frösche zu derselben Zeit 0,36%, und auch dieses Maximum war Anfang Januar auf 0,30% gefallen. Ähnliche Verhältnisse scheinen auch in den verschiedenen Jahreszeiten vorzuliegen, doch verfüge ich da über keine systematischen Versuche. Für den Zusammenhang zwischen Starremaximum und Ermüdungsmaximum spricht auch, daß Temporarien, die noch im Winter das höchste Maximum auf Einzelreize (etwa 0,40%) ergaben, auch das höchste Starremaximum aufwiesen. Immerhin ist das tetanische Ermüdungsmaximum im Mittel verhältnismäßig konstant bei 0,20% gelegen.

Weniger deutlich ist der Einfluß des Milieus auf das Ermüdungsmaximum. Zwar ergeben die Versuche des nächsten Kapitels, daß bei

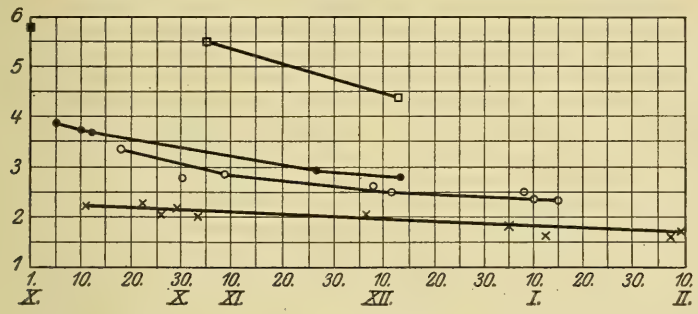

Abb. 1. Milchsäuremaximum bei Starre und Ermüdung an Esculenten vom 1. X.—10. II. □ Chloroformstarre von Würzburger Esculenten. (Hungernd vom Oktober). ○ Einzelreize von Würzburger Esculenten. × Tetanische Ermüdung von Würzburger Esculenten. ● Einzelreizermüdung von Holsteiner Esculenten (Hungernd von Mitte September.) ■ Chloroformstarre von Holsteiner Esculenten, zweite Hälfte September. Die Abszisse gibt das Datum an, die Ordinate den Gehalt an Milchsäure in Promille (von $^1/_{00}$ an).

Reizung des Muskels in Ringerlösung innerhalb von einer Stunde etwa 20% der Milchsäure in die umgebende Lösung tritt. Trotzdem ist es mir nicht gelungen, einen deutlichen Einfluß auf das Milchsäuremaximum nachzuweisen. Sei es, daß die Differenz zu klein ist, sei es, daß die blausäurehaltige Ringerlösung einen etwas ungünstigen Einfluß hat und daher die durch die Wegdiffusion von Milchsäure bedingte Entlastung des Muskelinnern kompensiert. Im Kapitel III sind eine Reihe von isometrischen Ermüdungskurven angeführt, die mit Gastrocnemien desselben Frosches einerseits in Wasserstoffatmosphäre, andererseits in blausäurehaltiger Ringerlösung (mit Bicarbonat) erhalten wurden. Mindestens ebensooft war die Arbeitsleistung in Wasserstoff etwas größer als umgekehrt. Die betreffenden Milchsäurebestimmungen mißlangen zum Teil, indessen ergab ein Versuch, bei dem in Ringerlösung ein Minus der Arbeitsleistung von 10% vorhanden war, genau das gleiche Minus des Milchsäuremaximums gegenüber dem in Wasserstoffatmosphäre.

f) Isometrisches und isotonisches Maximum.

Theoretisch viel bedeutsamer erscheint der Unterschied des „isometrischen" und „isotonischen" Ermüdungsmaximums. Wenn ein Schenkelpaar indirekt mit Einzelschlägen oder Dauerreizen gereizt wird, erhalten wir Streckkrämpfe; indes sind die Bewegungen, die dabei ausgeführt werden, nicht beträchtlich infolge gleichzeitiger Innervation der Antagonisten. Der Haupterfolg der Reizung ist die Zunahme der Spannung. Angenähert können wir daher diese auxotonischen Zuckungen als isometrische betrachten. Das gilt auch für den Gastrocnemius, wenn wir ihn in seiner natürlichen Verbindung lassen. Wenn wir nun ein Schenkelpaar indirekt am Plexus ischiadicus reizen, aber auf der einen Seite die Achillessehne durchtrennen und den Muskel ablösen, so daß er nur noch an seinem oberen Ende festsitzt, so macht er jetzt isotonische Kontraktionen. Vergleichen wir das Milchsäuremaximum an zwei Gastrocnemien eines Frosches, dessen Plexus durchströmt wird, wenn wir den einen Muskel an der Achillessehne ablösen, den anderen nicht, so ist das Milchsäuremaximum in dem sich isotonisch verkürzenden geringer als in dem isometrischen, und zwar sowohl bei tetanischer wie bei Einzelreizung. Auch wenn die Reizung nicht ganz bis zur Ermüdung durchgeführt wird, erhalten wir diesen Unterschied, ja nach einigen Versuchen scheint er sogar dann noch größer zu sein; doch lasse ich das bei den kleinen Ausschlägen dahingestellt. Im allgemeinen beträgt der Unterschied etwa 20%.

Tabelle XI. Ermüdungsmaxima bei isometrischer und isotonischer Kontraktion der Gastrocnemius.

Nr.	Datum	Reizart	Temp.	Isometrisch			Isotonisch			Differenz %
				Muskelgew. in g	Milchs. mg	%	Muksel-gewicht	Milchs. mg	%	
1	14. I.	Einzelr.	ca. 10	1,45	3,5	0,24	1,45	2,9	0,20	20
2	7. I.	„	ca. 15	—	—	—	1,1	2,16	0,196	25
	7. I.	„	ca. 17	0,9	2,27	0,25	—	—	—	—
3	27. I.	„	13	0,5 [1])	2,16	0,43	0,5	1,87	0,37	15
4	12. I.	Tetan.	14	1,35	2,18	0,16	1,35	2,05	0,15	6
5	19. I.	„	10	—	—	—	1,12	0,79	0,07	30
	21. I.	„	8	1,55	1,55	0,10	—	—	—	—
6	14. II.	„	16	1,1 [3])	(1,95 [2])	(0,178)	1,1	1,75	0,159	10
7	28. II.	Tet., nicht erschöpfend	16	1,1 [3])	1,1	0,10	1,1	0,74	0,067	35
										—

In Tab. 11 sind mehrere Versuche dieser Art verzeichnet; die in einer Reihe geschriebenen sind in der genannten Weise angestellt. Die in

[1]) Temporaria
[2]) Bestimmung nicht ganz genau.
[3]) Je zwei Gastrocnemien.

zwei Zeilen sind an verschiedenen Fröschen, aber unter genau gleichen Bedingungen (mit Ausnahme der Ablösung der Achillessehne) vorgenommen.

Wenn wir die Bedeutung dieser Tatsache verstehen wollen, müssen wir einige Wärmemessungen Hills heranziehen. Hill maß die initiale Wärme, die bei der Muskelzuckung gebildet wird, a) wenn der Muskel ganz verhindert wird, sich zu verkürzen, b) wenn derselbe sich zunächst verkürzen kann, aber während der Kontraktion festgehalten wird, und zwar nach mehr oder minder fortgeschrittener Verkürzung, c) wenn er sich ganz frei kontrahiert. Es ergab sich dabei, daß um so weniger Wärme frei wird, je kürzer der Muskel im Moment des Festhaltens war, am wenigsten aber bei völlig freier Verkürzung. Die Herabsetzung beträgt beim Gastrocnemius etwa 30—40%[1]) und wird bei Ermüdung geringer bis auf 20%. Das nächste Kapitel wird uns lehren, daß eine sehr weitgehende Proportionalität besteht zwischen der bei der Reizung gebildeten Milchsäure und der dabei auftretenden Wärme unter anaeroben Bedingungen; die Größe der Kontraktionswärme zeigt also direkt die freiwerdende Milchsäuremenge an. Unser Befund erklärt demnach die Hillsche Beobachtung. Daß meine Differenz etwas geringer ist, hat wohl zwei Ursachen. Erstens ist die Kontraktion des Gastrocnemius in seiner natürlichen Stellung keine streng isometrische, zweitens gleicht sich offenbar bei fortschreitender Ermüdung die Differenz teilweise aus. Der Befund, daß die gebildete Milchsäure bei isotonischer Kontraktion geringer ist und kein so hohes Ermüdungsmaximum dabei erzielt wird, scheint mir aus theoretischen Gründen bedeutsam. Hill schließt aus seinen Versuchen auf eine direkte Abhängigkeit der Wärme von der Länge des Muskels. Es ist aber nicht zu verkennen, daß in all diesen Fällen, auch wenn der Gastrocnemius im Verlauf der Kontraktion festgehalten wird, gleichzeitig eine Abnahme der maximalen Spannung erfolgt. Würde tatsächlich die Länge allein entscheidend sein, so wäre bei der Konstanz des Volumens des sich kontrahierenden Muskels der Hillsche Schluß, daß die Wärme ein Oberflächeneffekt, kein Volumeneffekt ist, äußerst naheliegend. Denn die Oberfläche des Muskels und insbesondere die der doppeltbrechenden Fibrillenabschnitte nimmt entsprechend der Verkürzung ab, während ihr Volumen konstant bleibt (Hürthle); und da die Wärme auf die Milchsäuremenge zurückzuführen ist, würde weiter folgen, daß die Milchsäure an den sich verkleinernden Oberflächen entsteht und sich an diesen nur bis zu einer gewissen Dichte (Sättigung) anhäufen kann, aber nicht darüber hinaus. So wahrscheinlich auch diese Deutung sein mag, ist auch andererseits nach Hill die Kontraktionswärme der entwickelten Spannung direkt proportional. So findet er, daß, wenn ein

[1]) Journ. of physiol. **47**, vgl. auch Asher-Spiro a. a. O. S. 437.

Muskel losgelassen wird, ehe er seine volle Spannung entwickelt hat, die Wärme 20—30% geringer ist, als wenn er nach Entwicklung der maximalen Spannung sich verkürzt. Aber bei der isotonischen Kontraktion lassen wir den Muskel schon zu Beginn der Spannungsentwicklung los; dieser Faktor kann ebensowohl hierbei maßgebend sein

4. Milchsäurebildung in der Anaerobiose in Ruhe.

Fletcher und Hopkins haben gezeigt, daß es auch bei Muskelruhe zu einer langsam verlaufenden anaeroben Milchsäureanhäufung kommt, die etwa bis zu derselben Höhe fortschreitet wie bei der Wärme- und Chloroformstarre. Bei Betrachtung ihrer Kurven sieht man, daß die Milchsäuremenge zunächst linear mit der Zeit zunimmt, dann kurz ehe das Maximum erreicht wird, steiler ansteigt und schließlich die Bildung fast ganz aufhört. Kurz vor der Stelle, wo das steile Stück in das fast gradlinige übergeht, verzeichnen sie das Erlöschen der elektrischen Erregbarkeit. Die Deutung der Kurve ist offenbar die, daß die Milchsäurebildung so lange gleichmäßig fortschreitet, bis die Konzentration eine Höhe erreicht, um als chemischer Reiz zur Auslösung einer Starre zu dienen, die auch von den Autoren festgestellt wird. Mit dem Beginn dieser Starre nimmt die Milchsäurebildung als Ausdruck des Verkürzungsvorgangs rascher zu, bis sie das Starremaximum erreicht und dadurch zum Stillstand kommt. Bemerkenswert ist dabei, daß die Aufhebung der elektrischen Erregbarkeit von den Autoren bei einem Gehalt von 0,25—0,3% Milchsäure verzeichnet wird, den sie durch elektrische Reizung niemals haben erzielen können. Es leuchtet doch ein, daß, wenn ein Muskel noch elektrisch erregbar ist, also infolge der Kontraktion noch Milchsäure bilden kann, diese Konzentration sich auch durch direkte Ermüdung vermittels elektrischer Reizung müßte erreichen lassen. Dieser Widerspruch wird durch das im vorigen Abschnitt über das Einzelzuckungsmaximum Gesagte geklärt.

Meine Versuche über die anaerobe Milchsäureanhäufung sind nicht streng vergleichbar mit denen des vorigen Abschnitts, weil dabei nicht das Maximum erzielt werden sollte, sondern die Milchsäureproduktion in bestimmten Zeiträumen mit der gebildeten Wärme zu vergleichen war. Abgehäutete Schenkel großer Frösche wurden in bicarbonathaltiger Ringerlösung suspendiert, meist unter Zugabe von Blausäure. Unter diesen Umständen lassen sich Milchsäureausbeuten erzielen, die noch höher liegen als bei der Chloroformstarre in gleicher Jahreszeit. Das liegt ohne Zweifel daran, daß unter solchen Umständen ein besonders großer Teil der Milchsäure noch bei Lebzeiten des Muskels in die Ringerlösung übertritt. In einem Fall z. B. betrug die Milchsäurekonzentration am Schluß 0,56%, während bei Chloroformstarre sich bei den gleichen Muskeln 0,43% ergab. Dabei befanden sich im Anaerobioseversuch

140 mg Milchsäure in den Muskeln und 123 mg Milchsäure in der Ringerlösung. Vgl. Tab. XII.

Tabelle XII. Milchsäurebildung in der Anaerobiose bei 22°.

No.	Datum	Zusatz zur Ringerlösung	Dauer	Muskelgewicht in g	Milchsäure		% des Muskels (i. ganzen)	% in 1h geb. [1])
					mg in Muskeln	mg in Ringerlsg.		
1	14. III.	$NaHCO_3$	22h	57,4	140	96,5	0,415	0,017
2	19. III.	Bicarb. + KCN	26h	46,1	137,5	123	0,563	0,021
3	2. VI.	Bic. + KCN	24h	57,5	141	117	0,449	0,018
4	16. VI.	Bic. + KCN	23h	41,4	97	90	0,452	0,019

II. Kapitel. Vergleich von Wärme und Milchsäurebildung unter anaeroben Bedingungen.

1. Methodisches.

Bezüglich der Milchsäure ist im vorigen Kapitel das nötige gesagt. Der alkoholische Extrakt der Muskeln wurde in einem Meßkolben bis auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt und in jedem Versuch die Milchsäure sowohl in diesem Extrakt als im „Schenkfiltrat" der Ringerlösung doppelt bestimmt (außer in den Reizversuchen, wo die Milchsäuremenge der Ringerlösung sehr gering ist). Wichen die Resultate mehr als etwa 5% voneinander ab, wurde die Bestimmung noch einmal wiederholt. In der Regel bestand also jeder Versuch aus vier Milchsäurebestimmungen, wozu noch etwaige Wiederholungen und Kontrollbestimmungen für den Anfangsgehalt der Milchsäure kamen.

In den Wärmemessungen wurde die früher benutzte Methode[1]) mit gewissen Abweichungen wieder benutzt. In einer Reihe von Versuchen bediente ich mich der thermoelektrischen Meßmethode von A. V. Hill, bei der ein bügelförmiges Thermoelement in zwei Dewargefäße mit gleichem Abkühlungskoeffizienten gesenkt wird, in deren einem sich das Versuchsmaterial befindet. Um die Genauigkeit dieser Differentialmethode noch zu erhöhen, wurden beide Dewargefäße in einen genau regulierten Thermostaten versenkt. Nachdem ich Vorzüge und Nachteile dieser Methode gegenüber meiner eigenen kennengelernt hatte, kehrte ich wieder zu der älteren Temperaturmessung mit Beckmannschem Thermometer unter Benutzung eines sehr exakt regulierten Wasserthermostaten zurück. In dem Hillschen Verfahren konnte ich nur einen wesentlichen Vorzug erkennen, nämlich die größere Feinheit der elektrischen Temperaturmessung bei genügend empfindlichem Galvanometer. Diesen Vorzug auszunutzen, gestattete jedoch das mir zur Verfügung stehende Galvanometer nicht. Mit geprüftem Beckmannschen Thermometer und zentrierter Lupeneinstellung kann man leicht auf $\pm$ 0,001° genau ablesen. Nun kommt es in allen hier mitgeteilten Versuchen gar nicht auf eine größere Empfindlichkeit an, weil die Fehlergenauigkeit nicht durch die Temperaturablesung, sondern durch die Unsicherheit im Abkühlungskoeffizienten der Calorimeter beherrscht wird. Diese Unsicherheit wird noch größer, wenn man statt eines zwei Gefäße benutzen muß. Auch ist die Wärmefortleitung durch die Drähte des Thermoelements mindestens gleich der des Thermometers, schon bei Drähten von etwa 0,15 mm Querschnitt; dieser Umstand verbietet auch, Elemente mit beiderseits mehreren Lötstellen zu verwenden.

[1]) Der Anfangsmilchsäuregehalt ist aus Parallelversuchen in Abzug gebracht.

[1]) Biochem. Zeitschr. **35**, 246. 1911.

Die größte Unsicherheit der Wärmemessungen entsteht durch die Abweichung der Zimmertemperatur von der Thermostatentemperatur. Hierdurch verändert sich der gegenüber dem Thermostaten bestimmte Abkühlungskoeffizient infolge Leitung der Wärme durch die in Luft ragenden Teile der Anordnung mit guter Leitfähigkeit, also insbesondere elektrischer Drähte. Dieser Einfluß läßt in den ersten Stunden dauernd nach. Um ihn möglichst gering zu machen, wurde der Versuch frühestens eine Stunde nach Einhängung des Gefäßes in den Thermostaten begonnen; falls die Zimmertemperatur mehrere Grade abwich, $1^1/_2$ Stunden später; die trotzdem noch nötige Korrektur für abweichende Zimmertemperatur wurde in Leerversuchen, die den Hauptversuchen genau gleich angeordnet waren, ermittelt und danach der theoretisch berechnete Abkühlungswert korrigiert. Diese Korrekturen betrugen unter Umständen, z. B. bei Versuchen im Hochsommer und einer Thermostatentemperatur von 14° in den Versuchszeiten von $^3/_4$—1 Stunde bis zu 0,010°, meistens nur etwa $^1/_3$ soviel. Da die Korrektur auf $^1/_3$ ihres Wertes unsicher ist und der gesamte Temperaturanstieg in den „Reizversuchen" 0,050° bis 0,100° beträgt, kann hierdurch immerhin eine merkliche Ungenauigkeit verursacht werden.

Abweichend von früher wurde der Thermostat während der längsten Zeit der Untersuchung elektrisch geheizt und reguliert. Äußere Veranlassung hierzu war die Gassperre. Durch geringe Modifikationen wurde erreicht, daß die Regulation unter Benutzung derselben oder wenig veränderter Toluolregulatoren für Gas eine fast zehnfach so große Genauigkeit aufwies als bei Gasheizung. Ein großer viereckiger Thermostat von etwa $^1/_4$ cbm konnte mit einem 400 ccm fassenden schlangenförmigen Toluolregulator bei besonderer Vorsicht den Tag über auf 0,001° konstant erhalten werden, mit Leichtigkeit aber auf 0,005°, ein kleiner runder Thermostat unter Wasserkühlung auf 0,01° bis 0,02°. Diesem Vorzug größerer Empfindlichkeit stehen als Hauptnachteile gegenüber, daß die Regulation einer viel sorgfältigeren Überwachung bedarf, und daß höhere Temperaturen in einem großen Thermostaten nur mit besonderen Vorkehrungen erreicht werden können. Im Prinzip besteht die Methode darin[1]), daß ein Stromkreis, der die Quecksilberkuppe des Toluolregulators und einen senkrecht in sie hinein ragenden Platindraht durchfließt, bei seinem Schließen den Heizstrom des Thermostaten vermittelst eines Relais unterbricht, beim Öffnen ihn freigibt. Je schneller Öffnen und Schließen den Temperaturänderungen des Thermostaten folgt, um so feiner ist die Einstellung. Dies geschieht erstens durch sehr starke Rührung des Thermostaten, zweitens durch einen möglichst großen Toluolbehälter mit großer Oberfläche, drittens durch eine starke Verengerung der Quecksilbersäule des Regulators an der Kontaktstelle, viertens durch wiederholtes Reinigen der Quecksilberkuppe mittels Alkohol und Auffüllen von Alkohol auf den Kontakt. Außerdem muß das Relais natürlich Stromschluß und Unterbrechung ohne weiteres folgen. Als Relais dienten teils im Institut befindliche Unterbrecher, teils käufliche Schwachstromrelais, die so verändert wurden, daß sie als Öffnungsrelais für Lichtstrom funktionieren konnten. Die Kontakte wurden durch Platin ersetzt und das Relais durch einen, höchstens zwei Akkumulatoren betrieben. Die Heizlampe wird direkt in den Thermostaten gehängt. Zur Heizung des kleinen Thermostaten genügte eine 32-Kerzen-Kohlenfadenlampe, in dem großen hing eine AEG-Heizlampe (250 Watt), die bei mittlerer Zimmertemperatur den Thermostaten bis auf 28° C heizen konnte. Um die lästige Lichtbogenbildung beim Öffnen des Relais zu verhindern, wurde ein variabler Drahtwiderstand außerhalb des Thermostaten vor die Lampe gesetzt und soviel Widerstand vorgeschaltet, daß die Lampe bei ununterbrochenem Brennen nur eine um weniges höhere Thermostatentemperatur

[1]) Vgl. Ostwald-Luther, Physiko-chemische Messungen, 3. Aufl., S. 115.

erzeugte, als der Regulation entsprach. Dann ist die Einstellung auch am genauesten und beim Abstellen der Rührung über Nacht kommt es nicht zu allzu großen Temperaturschwankungen, so daß Versuche mit weniger großer Temperaturempfindlichkeit (Sauerstoffmessungen) auch über Nacht ohne Rührung fortgesetzt werden können (die Schwankungen betrugen dann etwa 0,5° C).

Als Calorimeter dienten Dewarflaschen, deren Wasserwert und Abkühlungskoeffizient zum Teil schon früher bestimmt waren und mehrfach kontrolliert wurden. Die Bestimmung des Wasserwerts nahm ich jetzt immer nach der Mischungsregel vor, entsprechend den Angaben von Rubner[1]). Für die Versuche dieses Kapitels dienten ausschließlich zwei kugelige, 250 ccm fassende Gefäße, ein enghalsiges für die Anaerobiose- und mehrere Starreversuche, das bei Füllung bis zum Halse einen stündlichen Abkühlungskoeffizienten von 2,3% hatte, für die Reizversuche ein weithalsiges, das bei gleicher Füllung einen Abkühlungskoeffizienten von 5% hatte, der sich durch die besondere Anordnung zur elektrischen Reizung je nach den Einzelheiten derselben auf 6,4—7,4% erhöhte.

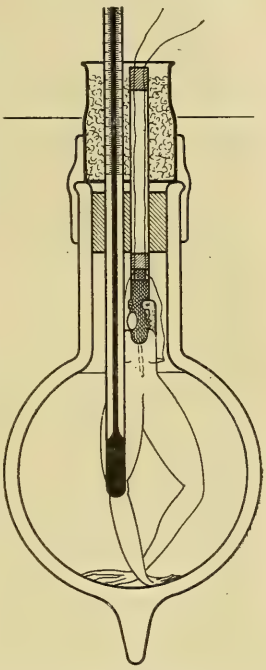

Abb. 2. Calorimeter mit Anordnung zur Indirekten elektrischen Reizung eines Schenkelpaares. Der horizontale Strich entspricht dem Wasserstand des Thermostaten; der Strich im Gefäß dem Spiegel der Ringerlösung.

Für die Versuche mit elektrischer Reizung wurde stets nur ein einziges Schenkelpaar verwandt; dazu dienten sehr große Esculenten (meist aus Würzburg), von denen das Schenkelpaar 30—50 g wog. Die Schenkel wurden an der Wirbelsäule in einer verschraubbaren Hartgummiklammer gefaßt, welche neben dem Thermometer im Hals des Dewargefäßes saß und die Schenkel in aufrechter Stellung im Gefäß hielt (vgl. Abb. 2). Die Klammer saß in einem mit Paraffin ausgegossenen Glasrohr, durch das die Reizdrähte zugeführt wurden. Die Reizdrähte (meist von 0,15 mm Durchmesser) wurden um Platindrähte gewickelt, in einzelnen Versuchen Lamettafäden, die am Becken des Frosches befestigt waren; die Befestigung wurde mehrfach geändert (vgl. bei Versuchen). Maßgebend hierfür war, daß jede Zerrung oder sonstige unabsichtliche Reizung der Nerven vermieden wurde, andererseits schwache Ströme zur völligen Ermüdung ausreichten. Aus dem letzteren Grunde durfte nur so viel Ringerlösung benutzt werden, daß die Reizstelle oberhalb des Flüssigkeitsspiegels lag. Dies ließ sich leicht erreichen, indem das obere Beckenende noch in den Hals des Gefäßes ragte, während die Ringerlösung gerade den Gefäßbauch ausfüllte (vgl. Abb. 2). Auf das Dewargefäß wurde wasserdicht eine Glashülse aufgesetzt, die mit Watte ausgefüllt wurde.

Zur Ringerlösung wurde immer Bicarbonat zugegeben (etwa 0,04%), damit für die in die Flüssigkeit übergehende Milchsäure die bekannte Neutralisationswärme: Milchsäure + $NaHCO_3$ → Na Lactat + H_2CO_3 in Ansatz kommen konnte; außerdem in fast allen Fällen, wo nichtabgehäutete Frösche benutzt wurden, KCN. Man kann berechnen, daß 1 g luftgesättigter Muskel bei Verbrauch seines Sauerstoffes etwa 0,05 g cal oxybiotisch bilden kann, das würde bei Reizversuchen schon immerhin 10% der anaeroben Ermüdungswärme sein; jedoch darf ange-

[1]) Arch. f. Physiologie 1912. Suppl. S. 31.

nommen werden, daß dieser Sauerstoff in den zwei Stunden, welche vom Töten des Frosches bis zum Versuchsbeginn verstreichen, verbraucht ist. Anders ist es aber, wenn weiterhin Sauerstoff aus der Ringerschen Lösung in den Muskel diffundieren kann. Um dies auszuschließen, wurde in den ersten Versuchen bis zum Beginn Wasserstoff durch die Lösung geleitet, späterhin aber stets Blausäure zugesetzt in einer Konzentration von etwa n : 1500, die die Atmung aufhebt. Nur bei nichtabgehäuteten Fröschen konnte es unterbleiben. In diesem Fall wurde auch die Haut auf Milchsäure verarbeitet, doch ist deren Milchsäuregehalt wahrscheinlich minimal.

Über die Fehlergenauigkeit der Versuche ist es schwer, genaue Angaben zu machen, da die einzelne Messung weitgehend von der Geschicklichkeit des Experimentators und zum Teil auch von Zufällen beeinflußt wird, z. B. davon, ob es gelingt, die mittlere Innentemperatur des Kalorimeters möglichst dicht an die Thermostatentemperatur heranzubringen, wie weit die Zimmertemperatur von der Thermostatentemperatur abweicht u. dgl. Ich glaube, daß die Wärmemessungen einzeln bis auf etwa $\pm$ 10% genau sind, die Milchsäurebestimmungen auf etwa $\pm$ 5%. Bei übereinstimmenden Versuchen einer Serie erhöht sich natürlich die Sicherheit des Resultats.

Die Berechnung der Versuche geschah so, daß der Wasserwert der Anordnung mit dem korrigierten Temperaturanstieg multipliziert wurde, zur Ermittlung der gesamten Calorien. Daraus wurde die in 1 g Muskel gebildete Wärme gefunden und durch die während des Versuches pro 1 g Muskel gebildete Milchsäuremenge dividiert, um den Quotienten cal : g Milchsäure zu bestimmen. Dieser Quotient wird im folgenden als calorischer Quotient der Milchsäurebildung, abgekürzt cQ_M bezeichnet. Die spezifische Wärme der Schenkel wird auf Grund älterer Angaben zu 0,83 gerechnet, die der Volumeneinheit Ringerlösung der von Wasser gleichgesetzt. Zu der in der Versuchszeit gefundenen Wärmeproduktion wurde noch für die erste Stunde des Temperaturausgleichs die der Messung entgehende Wärme der Ruheanaerobiose aus anderen Versuchen bei gleicher Temperatur eingesetzt und zu dem gegebenen Betrag addiert. Andererseits wurde der Anfangsgehalt der Milchsäure von der Milchsäurebestimmung in Abzug gebracht.

2. Chloroformstarre.

Schon Hill[1]) und Peters[2]) haben Wärmemessungen bei Chloroformstarre angestellt. Abgesehen von methodischen Einzelheiten unterscheiden sich meine Versuche von den ihrigen darin, daß erstens gleichzeitig die Milchsäure bestimmt wurde, daß zweitens hier wie in allen anderen Versuchen auf anaerobe Bedingungen geachtet wurde, drittens, daß die Temperatur systematisch zwischen 14° und 275° variiert wurde. Doch spielen diese beiden letzten Punkte gerade bei den Starreversuchen keine große Rolle und so stimmen meine Werte

[1]) Journ. of physiol. **44**, 466.
[2]) Ebenda **47**, 262.

für die Wärmebildung der Starre bezogen auf 1 g Muskel vollständig mit ihren Zahlen überein. Peters[1]) findet dreimal genau 1,70 cal pro 1 g Muskel, Hill um 1,4 cal. Bei mir selbst ergab sich in 6 Versuchen, bei denen gleichzeitig Wärme und Milchsäurebildung bestimmt wurde: a) bei 14° 1,63 cal, 1,88 cal; b) bei 22,2° 1,45 cal, 1,6 cal; c) bei 27,5° 1,2 cal, 1,39 cal. Die Herabsetzung der Größe in den beiden letzten Versuchen ist teils durch die Höhe der Temperatur, teils durch die Jahreszeit bedingt. Andererseits entspricht dem höchsten Wert 1,88 cal auch das höchste Milchsäuremaximum. Die Übereinstimmung der Werte für den calorischen Quotienten ist sehr gut, er betrug bei 14° 360 und 346 cal, bei 22° 350 und 338 cal, bei 27,5° 290 und 350 cal im Durchschnitt 340 cal. Hill hat aus den Petersschen Messungen im Vergleich mit dem Milchsäuremaximum von Fletcher und Hopkins bei Wärmestarre die höhere Durchschnittszahl von 450 cal berechnet. Da aber, wie im vorigen Kapitel dargestellt, die Milchsäurewerte von Fletcher und Hopkins 25% zu klein sind, so ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Korrektur aus den Versuchen der englischen Forscher dasselbe wie hier.

Was die Ausführung der Versuche anlangt, so besteht die Hauptschwierigkeit darin, das Chloroform so einzuführen, daß es unmittelbar vor der Auslösung der Starre genau die Innentemperatur des Calorimeters oder doch eine dicht dabei gelegene bekannte Temperatur besitzt. Ersteres erreichte ich in einigen Vorversuchen und auch in einem mitgeteilten dadurch, daß eine abgeschnittene, nach oben gebogene 5 ccm-Pipette, mit Chloroform gefüllt und durch Gummischlauch mit Quetschhahn verschlossen, in den durchbohrten Stopfen des Calorimeters neben das Thermometer eingesetzt wurde. Diese blieb während des Temperaturausgleichs im Dewargefäß, und wenn die Starre ausgelöst werden sollte, wurde der Quetschhahn entfernt und das Chloroform durch von außen zugeleiteten, auf Thermostatentemperatur vorgewärmten Wasserstoff herausgedrückt. Diese Anordnung ist vom theoretischen Standpunkt aus ideal, weil das Chloroform vor dem Vermischen dann absolut genau die abgelesene Innentemperatur des Calorimeters besitzt. Bei der Ausführung ergeben sich aber leicht Schwierigkeiten, das Chloroform läuft teilweise zu früh aus oder wird nicht vollständig ausgedrückt; deshalb ging ich dazu über, das Chloroform von außen bei genau bekannter Temperatur, die dicht bei der Calorimetertemperatur lag, einzufüllen und aus der Mischungsregel eine Korrektur zu berechnen. Zu diesem Zweck wurde ein 8 ccm fassendes längliches Scheidetrichterchen mit Capillare und Capillarhahn versehen, in den Stopfen des Calorimeters eingesetzt; der Scheidetrichter wurde mit Chloroform von etwas zu hoher Temperatur gefüllt, und mit einem kleinen, in $^1/_{10}$ Grade geteilten Thermometer der Moment festgestellt, wo es sich auf Calorimetertemperatur abgekühlt hatte, worauf es durch Öffnen des Capillarhahns ins Calorimeter eingelassen wurde. Da die spezifische Wärme des Chloroforms nur 0,23 ist, so ist die Korrektur jedesmal geringfügig. Nach Zufügen des Chloroforms muß die Flüssigkeit gut vermischt werden. Deshalb werden die Gefäße nur etwas mehr als $^2/_3$ mit Flüssigkeit gefüllt und alle 10 Minuten, bis der Haupttemperaturanstieg erreicht war, im Thermostaten kräftig herumgeschwenkt. Eine Kurve

[1]) Journ. of Physiol. **44**. 466.

des unkorrigierten Temperaturanstiegs ist auf Abb. 3 abgebildet. Von den Chloroformschenkeln wurde meist nur die eine Hälfte auf Milchsäure verarbeitet, indem jedes Schenkelpaar in der Mitte durchtrennt wurde.

Etwas genauer sei ein Versuch (vgl. die Abb.) geschildert. (13. III.) Temperatur des Thermostaten (22,2°) entspricht 4,45° des Calorimeter-Beckmannthermometers. Calorimeter enthält 118 ccm Ringerlösung, Pipette mit 5 ccm Chloroform, 73,7 g Froschbeine (zwei Schenkelpaare), dieselben bestehen aus 15,2 g Knochen und 58,5 g Muskulatur. Gesamtwasserwert 199 (Gefäß von 240 ccm Rauminhalt). Gefäß 10^h 50′ in den Thermostaten, 11^h 30′ Chloroform herausgedrückt (etwas zu früh), Temperatur steigt von 4,209° bis 3^h 15′ auf 4,612°, fällt von da kontinuierlich bis 5^h 30′ auf 4,598°, was genau der berechneten Auskühlung für die Abweichung von der Thermostatentemperatur entspricht. Die Starre ist also

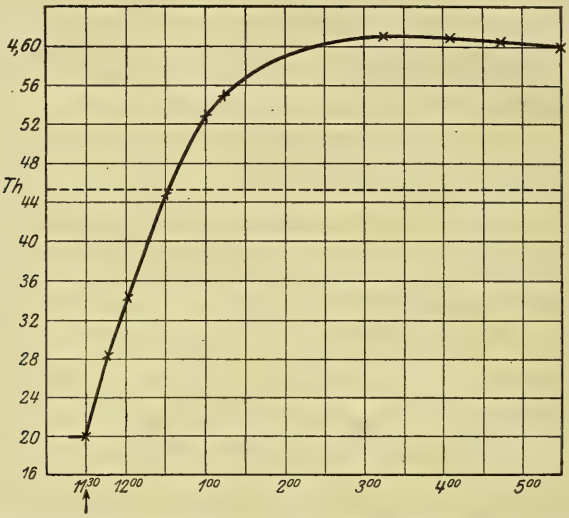

Abb. 3. Unkorrigierter Temperaturanstieg bei Chloroformstarre (Vers. 13. III. 19.) Abszisse Zeiten. Am Pfeil: Einfüllen des Chloroforms. Ordinate: Temp. in ° C (Beckmannthermometer). Die gestrichelte Gerade bedeutet die Thermostatentemperatur.

spätestens 3^h 15′ abgelaufen. Gemessener Anstieg 0,403°, dazu Korrektur berechnet 0,026° = 0,429°. — 0,429° × 199 = 85,0 cal. oder auf 1 g Muskel: 1,45 cal. Dazu $^1/_2$ Stunde Anaerobiose vorher 0,02 cal. = 1,47 cal.

Milchsäurebestimmung: Je ein Bein verarbeitet, zusammen 23,4 g Muskeln, Alkoholextrakt auf 100 ccm; je 20 ccm bestimmt. a) 20,2 n/100 Jod corr., b) 20,3 n/100 Jod corr. = 9,1 mg Milchsäure. In 100 ccm 45,5 mg oder auf 58,5 g Versuchsmuskeln 114 mg Milchsäure. Von 122 ccm Flüssigkeit (Ringerlösung + Chloroform) 100 verarbeitet + 100 Salzsäure + 100 Sublimat. Je 50 ccm Schenkfiltrat eingedampft: a) 44,9 n/100 Jod corr., b) 43,3 n/100 Jod corr. = 20 mg Milchsäure; in der ganzen verarbeiteten Menge 120 mg oder in 122 ccm Flüssigkeit 146 mg Milchsäure. Zusammen 114 und 146 mg = 260 mg Milchsäure oder in 1 g Muskel 0,445%. Ab für den Anfangsgehalt 0,025% gibt 0,42% Milchsäurebildung. 1,47 cal/0,42 Milchsäure = 0,350 cal. Auf 1 g Milchsäure also 350 cal. gebildet.

In der gleichen Weise sind die übrigen Versuche der Tabelle 13 ausgerechnet. Die Menge der Milchsäure, die in die Ringerlösung übergegangen ist, ist schwankend. Dies hat für das erreichte Milchsäuremaximum wohl keine erhebliche

Bedeutung, da die Hauptmenge jedenfalls erst nach Entwicklung der Starre aus dem abgestorbenen Muskel in die Flüssigkeit übergetreten ist.

Tabelle XIII. Wärme und Milchsäurebildung bei Chloroformstarre (die gleichen Nummern von A. und B. gehören zusammen).

A. Wärmeversuche.

Nr.	Datum	Versuchstemp. °	Zahl der Frösche	Muskelgewicht in g	ccm Ringerlösung	Gesamtwasserwert	corr. Temp. °	Cal.	Cal. pro 1 g	Cal. pro 1 g für Anfang
1	15. VII.	14	4	48,3	136	198	0,400	79	1,63	0,015
2	16. IX.	14	4	44,5	135	198	0,425	84	1,88	0,02
3	13. III.	22	2	58,8	122	199	0,429	85	1,45	0,02
4	17. VI.	22	2	32,5	150	204	0,255	52	1,60	0,04
5	18. VII.	27,5	4	46,8	122	191	0,303	58	1,24	0,10
6	22. VII.	27,5	4	45,3	125	192	0,327	63	1,39	0,08

B. Milchsäureversuche[1]).

Nr.	Verarbeitete Muskelmenge	mg Milchsäure	mg in Menge der Wärmeversuche	mg in Ringerlösung	% Milchs. im ganzen	ab % Milchs. Anfangsgehalt	cQ aus A. und B. berechnet
1	20,7	35	82	152	0,485	0,03	**360**
2	27,7	39,2	103,5	150,5	0,573	0,025	**346**
3	23,4	45,5	114	146	0,445	0,025	**350**
4	13,7	25,5	60,5	104	0,505	0,02	**338**
5	19,2	34,2	83,5	143	0,485	0,02	**290**
6	18,3	27	67	132	0,441	0,02	**350**
				Durchschnitt:	**0,489**		**340**

3. Wärmebildung bei elektrischer Reizung des Muskels.

In allen Hauptversuchen wurde stets indirekt gereizt, einige Versuche mit direkter Reizung ergaben keine guten Resultate. Als Variationen kamen vor allem in Betracht die Versuchstemperatur, die Dauer der Reizung, d. h. völlige oder teilweise Ermüdung, endlich tetanische Reizung oder Einzelinduktionsschläge. In methodischer Hinsicht wurde nur die Befestigung der Reizdrähte variiert. In der Mehrzahl der Versuche, so in allen späteren, wurde dicht neben den Hüftknochen die Beckenwand beiderseits möglichst hoch durchlöchert und auf jeder Seite ein Platindraht um den Knochen festgeschlungen. Um die Platinschlinge wurde dann der von oben kommende Kupferdraht herumgewickelt. Bei all diesen Vorbereitungen wurde der Nerv weder berührt, noch gezerrt. Anfangs habe ich die Metalldrähte unmittelbar an den Nerven herangebracht, doch war es dann schwierig, sie genügend zu befestigen ohne Zerrung des Nerven. Zuerst zog ich Lamettafäden zwischen den Nerven und der Beckenwand hindurch (mit einer stumpfen Pinzette); die Lamettafäden wurden an der Rückwand geknotet. In einigen Versuchen wurde das Steißbein herausgeschnitten und nun beiderseits Platindrähte durch das Loch hindurchgezogen, die um die Hüftknochen gebunden wurden. Bei allen gut erregbaren Fröschen genügte aber die späterhin beuntzte Methode durchaus und ist weitaus die schonendste.

Die Gesamtzahl der Versuche ist sehr groß. Eine nicht unbeträchtliche Zahl mißlangen, die Mehrzahl im Sommer bei ungenügender Erregbarkeit der Frösche,

[1]) Vgl. Tab. VII, Nr. 2—6.

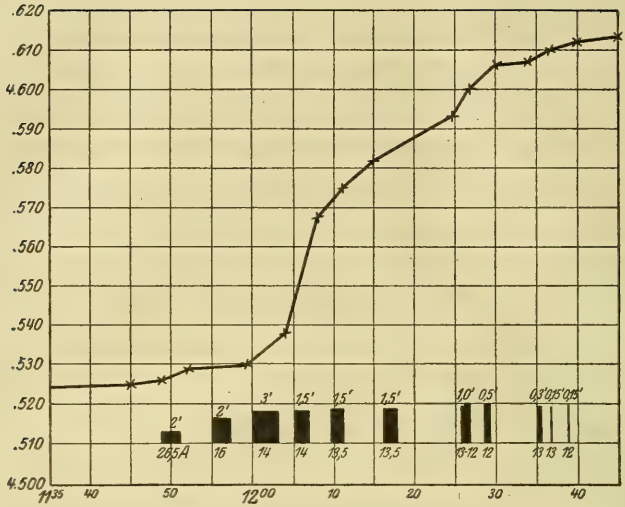

Abb. 4. Wärmebildung: unkorrigierter Temperaturanstieg bei tetanischer Ermüdung. — Die schwarzen Felder geben Reizdauer und Reizstärke an: horizontal die Dauer der Tetani in Min. (oberhalb des Feldes verzeichnet). Die Höhe die ungefähre Reizstärke (R.-A. in cm, unterhalb angegeben). Deutlicher Reizerfolg erst von 14 cm an.

aus gleichem Grunde mißrieten alle Versuche bei 27,5° und dicht über 0°, so daß ich im folgenden nur Versuche bei 7,5°, 14°, 22° (bzw. 20,5°) mitteilen kann. Die Hauptfrage, die mich dabei beschäftigte, war, abgesehen von der absoluten Größe des cQ, ob derselbe unter verschiedenen Bedingungen, verschiedenen Temperaturen, völliger oder unvollständiger Ermüdung, verschiedenen Reizarten gleich wäre und ob der Wert mit dem der Chloroformstarre genau identisch ist. In Abb. 4 u. 5 ist der Temperaturanstieg zweier typischer Wärmeversuche (23. V., 26. V.) abgebildet — in Abb. 4 ist ein deutlicher Reizerfolg erst bei R—A 14 cm vorhanden, weil die Reizdrähte in die Ringerlösung eintauchen. In Abb. 5 ist dies nicht der Fall. Die Resultate von 22 vollständigen Versuchen sind in Tabelle XIV A und B enthalten, die mit derselben Nummer bezeichneten Reihen von Milchsäure- und Wärmebestimmung gehören zu einem Versuch. Die Tabelle enthält nur einen kleinen Ausschnitt aus den Protokollen. Alle Einzelheiten sowie Doppelbestimmungen sind fortgelassen und nur die Ausrechnung angegeben.

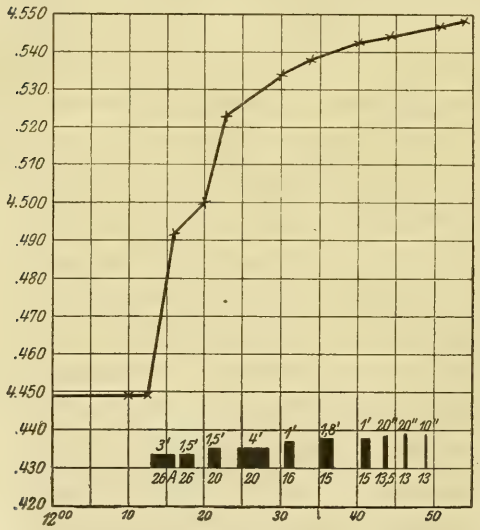

Abb. 5. Unkorrigierter Temperaturanstieg bei tetanischer Ermüdung. Erklärung s. Abb. 4. Reizerfolg schon von R.-A. 26 cm.

1—17 sind Versuche mit tetanischer Reizung, 18—22 mit Einzelreizung. Ferner sind 8, 9 und 10 Versuche mit unvollständiger tetanischer Erschöpfung 18, 19 und 20 mit unvollständiger Ermüdung durch Einzelreize. Wo die Frösche abgehäutet benutzt sind, sind stets etwa 20% der Milchsäure in die Ringerlösung übergegangen; wurden die Frösche dagegen nicht abgehäutet, so enthielt die Ringerlösung nur etwa 2 mg Milchsäure. In diesem letzteren Fall wurde bei einzelnen Versuchen die Milchsäure in der Ringerlösung nicht bestimmt, sondern der Wert aus genau gleich angestellten Experimenten der gleichen Serie ergänzt. Die Zahl ist dann in eckigen Klammern angegeben. Der mögliche Fehler ist unter 0,5 mg Milchsäure und kommt nicht in Betracht. Die Ringerlösung enthielt stets Bicarbonat, ihre Menge betrug zwischen 157 und 172 ccm (in der Tabelle nicht angegeben). In der Tabelle ist enthalten: A) bei den Wärmeversuchen: die Thermostatentemperatur, die Art der Anaerobiose (vorheriges Wasserstoffdurchleiten, unabgehäutete Frösche, Blausäurezusatz); die Dauer der tetanischen Reizung und die Zahl der Pausen (2. Zahl in der Spalte) bzw. bei der Einzelreizung die Gesamtdauer der Metronomreizung und die Gesamtsumme der Einzelschläge; die Versuchszeit unter Abrechnung der Vorzeit von 1—2 Stunden für den Temperaturausgleich; das Gewicht der Muskeln:

Tabelle XIV. Wärme- und Milchsäurebildung bei elektrischer Reizung.

A. Wärmeversuche.

Nr.	Datum	Versuchstemp.	Anaerobiose[1]	Tetanusdauer. Zahl der Pausen	Versuchszeit Min.	Muskel in g	Gesamtwasserwert	corr. Temp.-anstieg in 0,001 ° C	Cal.	Cal. pro 1 g Muskel.	Cal. für Anfang[2]
1	21. I. 20	7,5	Na	8,5′ : 5	20	26,6	215	54	11,6	**0,436**	0,005
2	22. I. 20	7,5	Na	10,5′ : 5	22	23,3	210	50	10,5	**0,450**	0,005
3	21. VI.	14,5	H_2	17′ : 3	33	29,2	215	60	12,9	**0,440**	0,015
4	24. VI.	14,5	Na	25′ : 10	50	20,1	202	72	14,5	**0,720**	0,010
5	25. VI.	14,5	Na	27′ : 11	60	19,8	214,5	62,5	13,4	**0,677**	0,015
6	1. VII.	14	KCN	31′ : 14	60	30,3	210	106	22,2	**0,732**	0,010
7	4. VII.	14	KCN	32′ : 16	62	27,1	207	86,5	17,9	**0,66**	0,010
8	29. VII.	14	Na	5′ : 3	18	19,8	202	63,5	12,8	**0,645**	0,015
9	11. X.	13,9	Na	1′ : 1	18	19,1	197	42,5	8,4	**0,44**	0,02
10	14. X.	13,9	Na	40″ : 1	15	35,2	223	71	15,8	**0,45**	0,02
11	24. X.	14,1	Na	27′ : 7	60	26,7	208	112	23,4	**0,875**	0,02
12	24. V.	22	KCN	15′ : 12	45	28,4	208	93	19,4	**0,683**	0,05
13	28. V.	22	KCN	20′ : 10	55	25,2	214	70,5	15,1	**0,60**	0,07
14	31. V.	22	H_2	28′ : 15	70	38,3	217	87	18,9	**0,493**	0,07
15	14. VI.	22	H_2	26′ : 8	50	30,6	201	104	20,9	**0,682**	0,06
16	7. II. 20	20,5	Na	8′ : 5	23	29,9	216	78,5	17,0	**0,57**	0,05
17	9. II. 20	20,5	Na	11′ : 3	33	27,5	218	68,5	14,9	**0,54**	0,06
18	20. IX.	14	Na	7′ : 320	21	23,7	197	88	17,3	**0,73**	0,02
19	23. IX.	14	Na+KCN	6′ : 270	25	29,8	200	48	9,6	**0,46**	0,025
20	26. IX.	14	KCN	2′ : 90	22	17,8	198	33	6,5	**0,365**	0,025
21	10. X.	14	H_2	25′ : 2000	32	17,6	196	87,1	17,0	**0,965**	0,025
22	8. XI.	14	Na	40′ : 2800	55	37,1	224	153	34,3	**0,925**	0,02

[1]) H_2: Wasserstoff durchleiten. Na: nicht abgehäuteter Schenkel. KCN: $^n/_{1600}$.

[2]) Korrektur für anaerobiotische Wärmebildung der Anfangszeit (1—2 Std.) pro 1 g Muskel.

B. Milchsäureversuche.

Nr.	Verarb. Muskel	mg Milchs.	mg in Muskeln des Wärmevers.	mg in Ringerlösung	% Milchs. im ganzen	% Anfangsgehalt	cQ	Durchschnitt cQ
1	17,8	16,8	25,1	1,6	0,100	0,014	**512**	**470**
2	17,7	20,5	26,5	[1,6]	0,120	0,014	**430**	(7,5°)
3	20,2	19,6	28,4	7,2	0,122	0,015	**410**	
4	15,0	23,8	31,8	3,2	0,174	0,015	**460**	
5	15,2	21,6	28,3	2,2	0,154	0,015	**500**	**435**
6	22,7	37,5	50,0	8,4	0,193	0,020	**428**	(14°)
7	20,5	27,9	36,8	7,5	0,164	0,020	**465**	
8	15,3	22,4	29,0	1,5	0,154	0,020	**492**	
9	14,3	17,4	23,2	1,8	0,131	0,015	**396**	
10	28,0	37,7	47,0	[1,8]	0,139	0,015	**380**	
11	20,8	48,0	61,2	3,5	0,243	0,015	**393**	
12	20,7	37,5	51,5	10,0	0,216	0,035	**405**	
13	18,2	34,5	47,3	11,0	0,232	0,035	**340**	**390**
14	28,5	40,0	53,7	15,3	0,180	0,025	**363**	(22°)
15	23,4	39,2	51,2	13,6	0,212	0,020	**385**	
16	23,6	34,3	43,5	1,9	0,152	0,015	**452**	
17	20,3	35,0	45,0	[1,9]	0,170	0,015	**387**	
18	17,8	38,6	51,5	2,0	0,226	0,020	**364**	
19	15,9	23,8	31,1	2,0	0,168	0,020	**330**	**352**
20	13,2	12,9	21,0	3,6	0,118	0,020	**400**	(14°)
21	12,9	42,6	63,0	4,9	0,358	0,035	**305**	Einzelr.
22	29,4	82,0	103,0	2,3	0,283	0,020	**360**	

Schenkelgewicht minus Knochen; Gesamtwasserwert (Gefäß mit Thermometer + Ringerlösung + Froschschenkel); korrigierter Temperaturanstieg; die gesamte Calorienproduktion, die durch Reizung hervorgerufen ist, daraus die entsprechenden cal pro 1 g Muskel, schließlich in der letzten Spalte die für die Anaerobiose der Vorzeit zu ergänzenden cal. B. Bei den Milchsäureversuchen ist angegeben: die auf Milchsäure verarbeitete Muskelmenge; die darin gefundene Menge Milchsäure und die Umrechnung auf die Muskelmenge des Wärmeversuchs, sowie die in der Ringerlösung enthaltene Menge; der Prozentgehalt an Milchsäure im ganzen, berechnet auf das Muskelgewicht, in der folgenden Spalte der prozentische Anfangsgehalt der Muskeln an Milchsäure, aus Kontrollbestimmungen ergänzt. Schließlich der cQ -Wert und in der letzten Spalte die Durchschnittszahl von cQ für jede Temperatur.

Bei Betrachtung der Tabelle sieht man, daß bei sehr verschiedenem Milchsäuregehalt von 0,10—0,36% die Werte für cQ im großen und ganzen dieselben sind. Noch näher liegen die Werte innerhalb jeder Serie beieinander, die größten Abweichungen betragen darin 25%. Auch zwischen teilweiser und vollständiger Ermüdung ist kein deutlicher Unterschied. Andererseits gewinnt man den Eindruck, daß geringe systematische Unterschiede zwischen den Serien vorhanden sind. Bei tiefen Temperaturen liegt der cQ-Wert etwas höher als bei hohen Temperaturen. Besonders auffällig ist, daß die Wärmebildung bei der Reizung mit Einzelschlägen geringer ist. Was das erstere anlangt,

so sind die Unterschiede doch nicht so groß, um die Fehlergrenze der Versuche deutlich zu überschreiten. Die Durchschnittszahlen in dem Bereich von 7,5°—22,5° sind nur um 20%—25% voneinander verschieden und es ist noch darauf hinzuweisen, daß die hohen Werte bei 14° im Hochsommer erhalten wurden, wo wegen der hohen Zimmertemperatur die Korrektionsberechnung ziemlich schwierig ist, während im Oktober, wo die Zimmertemperatur nahe bei 14° lag, die Werte für 14° mit den Durchschnittszahlen von 22° fast übereinstimmen. Es ist mithin nicht sicher, aber immerhin wahrscheinlich, daß ein geringer Einfluß der Temperatur auf den cQ der Milchsäurebildung vorliegt[1]). Merkwürdiger noch ist die Herabsetzung des cQ-Wertes bei Einzelreizen. Auch hier ist der Unterschied nicht sehr groß, aber doch wahrscheinlich jenseits der Fehlergrenze, da auch in derselben Jahreszeit Differenzen zwischen beiden Serien vorkamen. Die schon im Kapitel 1 erörterte Möglichkeit, daß in diesen Fällen, wo bei erschöpfender Reizung ein besonders hohes Maximum erzielt wird, einige Prozent der aldehydbildenden Substanz nicht auf Milchsäure zu beziehen sind, könnte für den Unterschied kaum in Betracht kommen. Eine zweite Möglichkeit, die uns auch im nächsten Abschnitt noch einmal begegnen wird, ist die, daß der Erregungsprozeß selbst mit einer wenn auch nur geringen Wärmetönung verbunden ist, und die Zahl der wirksamen Erregungen bei Einzelreizung ist viel geringer als bei tetanischer; schließlich ist der kleinste Wert bei einem besonders hohen Milchsäuremaximum erhalten, und wenn auch zwischen mehr und minder weitgehender Ermüdung keine ausgesprochene Differenz vorliegt, so ist es auch schon auf Grund des kleineren Wertes bei Chloroformstarre und der im nächsten Kapitel beschriebenen Anaerobioseversuche wahrscheinlich, daß sehr erhebliche Milchsäurebildung mit geringen cQ-Werten einhergeht. Ob diese Faktoren zur Erklärung ausreichen, lasse ich dahingestellt.

Auch die Wärmebildung bei tetanischer Ermüdung ist schon von Peters gemessen worden[2]). Peters ging, abgesehen von der thermoelektrischen Meßmethode, auch darin anders vor, daß er sechs kleine Froschschenkelpaare mit präparierten Nerven an einer Rührerscheibe befestigte, die Beine in halb mit Ringerlösung gefüllte Zylindergefäße hängte und durch Heben und Senken des Rührers einen Temperaturausgleich in der Flüssigkeit hervorrief. Die Anaerobiose ist dabei sehr

[1]) Für das Vorhandensein dieses Temperatureinflusses in dem gemessenen Umfang spricht, daß Weizsäcker einen ähnlichen Einfluß anf das Verhältnis Wärmebildung: isometrische Spannungsleistung beobachtet hat. was nach dem folgenden (vgl. Kap. III) wesentlich als Änderung des cQ der Milchsäure erklärt werden muß.

[2]) A. a. O. S. 257ff.

unvollkommen, und eine gewisse Wärmemenge kann, ja muß sogar oxydativer Natur sein. Dies ist wohl der Grund, daß seine Werte mit den meinigen nicht ganz so gut übereinstimmen wie bei der Chloroformstarre, sondern etwas höher liegen. In acht als weniger genau bezeichneten Versuchen findet er pro 1 g Muskel bei erschöpfender Reizung eine Wärmeproduktion zwischen 0,36 und 1,08 cal, im Mittel 0,78 cal, in acht als genauer betrachteten Versuchen im April und Mai 0,68 bis 0,94 cal (Versuchstemperatur 14—19°), darunter 5 mal über 0,9 cal. Meine Werte für tetanische Reizung, die ja sehr verschiedenen Milchsäuremaxima entsprechen, liegen im ganzen in einem ähnlichen Bereich zwischen 0,44 und 0,88 cal, die im Frühjahr bei entsprechender Temperatur wie die von Peters angestellten Versuche zwischen 0,6 und 0,75 cal, die kleineren Werte bei ihm sind also offenbar die richtigeren. In anderen Versuchen mit ähnlicher Vorbehandlung und Reizung der Frösche hat Peters die Milchsäure (als Zinklactat) bestimmt, er findet in vier Versuchen 0,215—0,15%; wenn man die Werte entsprechend umrechnet, stimmen auch diese ganz gut mit den meinigen überein, schließlich aber hat er einen Ruhewert von 0,08% Milchsäure gefunden; zieht man diesen von seinen übrigen Werten ab, so erhält man allerdings erheblich kleinere Zahlen für die Milchsäurebildung und entsprechend einen zu großen Wert des cQ. Indes darf man annehmen, daß bei den Wärmeversuchen mit hohen Ausschlägen ähnlich große Ruhewerte, die auf starke vorhergehende Reizung der Muskeln deuten, nicht vorliegen. Damit dürften die Abweichungen seiner Ergebnisse aufgeklärt sein, welche bei ungenügender Berücksichtigung der Ursachen die Forscher zu unrichtigen Schlüssen veranlaßt haben und zu der Annahme, seine Wärmewerte wären, bezogen auf die Milchsäurezahlen, nicht etwa zu groß, sondern eher erheblich zu klein (vgl. dazu die folgende Arbeit).

4. Anaerobioseversuche bei Muskelruhe.

Die Messung der anaeroben Wärme- und Milchsäurebildung in der Ruhe ist frei von manchen Komplikationen der bisher geschilderten Versuche. Es genügt, die Schenkel in blausäurehaltiger Ringerlösung zu suspendieren und längere Zeit den Temperaturanstieg zu beobachten. Um große Ausschläge zu erhalten, wurden die Versuche etwa 24 Stunden fortgesetzt. Bei ununterbrochener Rührung kamen keine Temperaturänderungen des Thermostaten über 0,01° vor. Die Versuche stimmen auch unter sich gut überein. Die cQ-Werte sind ausgesprochen kleiner als in den bisher mitgeteilten Versuchen. Der Durchschnitt ist cQ = 280 cal. Dieser Befund gibt auch der nicht großen Differenz, die wir zwischen Chloroformstarre und Ermüdung fanden, eine größere Sicherheit. Der Starrewert liegt ziemlich genau in der Mitte zwischen den

beiden anderen. Wir finden bei 22° tetanische Reizung cQ = 390, Chloroformstarre cQ = 340, Anaerobiose cQ = 280. Die Versuche wurden mit abgehäuteten Fröschen angestellt, durch die ausgekochte mit Bicarbonat versetzte Ringerlösung Wasserstoff hindurchgeleitet und meistens noch Blausäure zugesetzt. Die Wärmebildung innerhalb der Versuchszeit bleibt ziemlich konstant, steigt höchstens gegen Ende etwas an (vgl. Abb. 6); dieser Anstieg geschieht etwa bei derselben Milchsäurekonzentration, bei der der Knick auf den Kurven von Fletcher

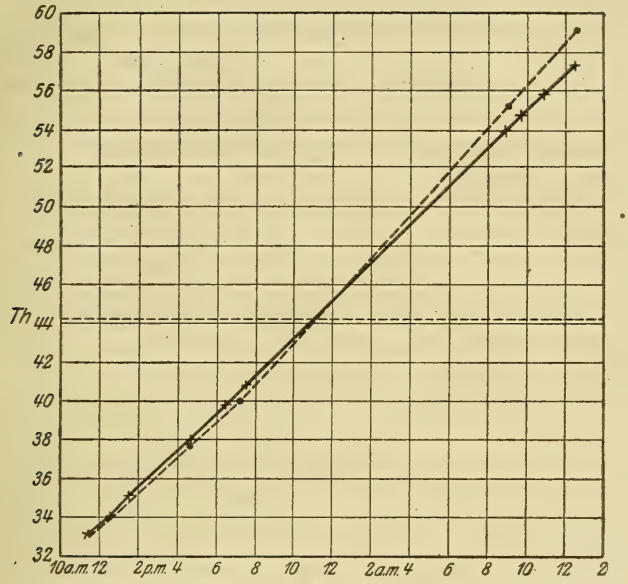

Abb. 6. Wärmebildung bei Anaerobiose in der Ruhe. (19. III.) Abszisse: Zeit in Std.: 25. stündiger Versuch. Ordinate: Temp. in ° C. Die ausgezogene Gerade ×—× unkorrigierter Temperaturanstieg; die stark gestrichelte Linie ●— — —● korrigierter Anstieg. Die feingestrichelte • Horizontale die Thermostatentemp. (auf 0,01 ° genau).

und Hopkins sichtbar ist. Jedenfalls ist Milchsäure- und Wärmebildung am Schluß der Versuche noch nicht abgeschlossen. Je nachdem Blausäure zugesetzt wird oder nicht, ist die stündliche Wärmeproduktion verschieden; im ersteren Fall etwas höher, offenbar wegen der durch die Alkalescenz der Lösung beschleunigten Milchsäurebildung. Bei Verdoppelung der Blausäuremenge (n/800 statt n/1600) in Versuch 7, Tab. XV, ist daher die stündliche Wärmeproduktion noch mehr gesteigert und erreicht bereits in 20 Stunden den größten Wert, von da ab läßt die Wärmebildung wieder nach und ist in den folgenden 26 Stunden nur mehr $^1/_3$ so groß; dann ist also die Starre schon größtenteils abgelaufen. In Versuchen 1—4 ist gleichzeitig Wärme und Milchsäure, in Versuchen 5—7 nur erstere bestimmt worden.

Tabelle XV.

Wärme und Milchsäurebildung in der Anaerobiose bei 22°.

A. Wärmebildung.

Nr.	Datum	Zahl der Schenkel	KCN-Zusatz	Muskel in g	Dauer des Versuchs in Std.	ccm Ringer	Gesamtwasserwert	corr. Temp. in 0,001° C	Cal.	Cal. pro 1 g	Cal. pro 1 g u. 1 h	Cal. pro 1 g für Anfangszeit
1	14. III.	2	—	57,4	22	170	247	220,5	54,5	0,95	0,044	0,04
2	19. III.	2	+	46,1	25	180	245	263	64,5	1,40	0,056	0,04
3	2. VI.	3	+	57,5	24	170	248	297	73,6	1,28	0,053	0,05
4	16. VI.	2	+	41,4	22,5	193	252	232	48,5	1,17	0,052	0,03
5	3. III.	3	—	67	21	166	250	247	62,0	0,98	0,044	0,04
6	5. III.	3	—	66,6	17	158	245	215	52,6	0,79	0,047	0,03
7	5. VI.	3	++	47,1	20,5	170	243	273	66,5	1,41	0,069	0,06
					26,5	170	243	134	32,5	0,69	0,026	—

B. Milchsäurebildung.

Nr.	Verarb. Muskel	mg Milchs.	mg in Menge der Wärmevers.	mg im Ringer	% Milchsäure im ganzen	Ab % Anfangsgehalt	c Q
1	21,8	53,5	140	96,5	0,415	0,035	**260**
2	18,15	54	137,5	123	0,563	0,035	**273**
3	21,9	53,6	141	117	0,449	0,02	**310**
4	15,4	36	97	90	0,452	0,02	**278**

Durchschnitt **280**

Wenn wir die Bedeutung der gefundenen Zahlen diskutieren, erhebt sich zunächst die Frage, wie der Unterschied zwischen den cQ-Werten bei Ruheanaerobiose und bei elektrischer Reizung zu erklären ist. A priori gibt es dafür mehrere Erklärungsmöglichkeiten. Zunächst ist wohl der Erregungsprozeß selbst mit einer besonderen wenn auch geringen Wärmetönung verbunden. Doch darf man es als ziemlich ausgeschlossen betrachten, daß die ganze Differenz, etwa $^1/_4$ der Kontraktionswärme, hierauf zu beziehen ist. In diesem Fall könnten die chemischen Vorgänge, die dem Erregungsprozeß entsprechen, nicht völlig verborgen bleiben. Eine zweite Erklärung, die einer kritischen Betrachtung noch weniger standhält, könnte die Arbeitsleistung des Muskels selbst dafür verantwortlich machen. Das wäre jedoch nur dann möglich, wenn die chemischen Vorgänge bei der Arbeit andere wären, als bei der Milchsäurebildung in der Ruhe; wenn also entweder das Ausgangsprodukt der Säure anderer Natur wäre, oder am Ende neben der Milchsäure andere Körper aufträten. In der Tat scheint es nach den Versuchen von Laquer, als ob z. B. bei der Wärmestarre neben der Milchsäure freie Phosphorsäure auftritt, bei der Reizung aber nicht, was wir vielleicht so deuten können, daß zwar auch bei der Kontraktion die Phosphorsäure frei wird, aber schon während des

Erschlaffungsvorganges wieder organisch gebunden wird. Ich werde aber in der folgenden Arbeit Versuche mitteilen, die es höchstwahrscheinlich machen, daß die chemischen Vorgänge bei der Milchsäureanhäufung in der Ruhe und bei der Arbeit identisch sind. Zu warnen ist vor dem Fehlschluß, als könnte die Arbeit als solche den Wärmewert der Milchsäurebildung verändern. Gewiß: Bei der Muskelzuckung wird die freiwerdende Energie in Spannung und Bewegung verwandelt und diese erst durch Reibung der Muskelfasern aneinander, an der Wand des Gefäßes usw. in Wärme. Aber bekanntlich kommt es nach dem 1. Hauptsatz auf den Weg der Energieumwandlung nicht an, nur auf Ausgangs- und Endzustand. Diese sind allein dadurch, daß Arbeit geleistet wurde, nicht verändert worden. Wir müssen uns dabei klarmachen, daß die gemessene Wärme durchaus nicht die Wärme der physikalischen Zustandsänderung des Muskels bei der Spannungszunahme bzw. Verkürzung vorstellt und diese Größe auch gar nicht enthält. Diese ist weder hier noch von anderen Autoren gemessen worden; obwohl dies fälschlich oft so dargestellt worden ist. Der Verkürzungsvorgang verläuft dazu viel zu rasch, wir haben stets beide Tätigkeitsphasen zusammen, Kontraktion und Erschlaffung. Theoretisch könnte diese Wärmetönung höchstens in einzelnen Beobachtungen Hills enthalten sein, wo er mit einem Galvanometer von geringer Trägheit die Wärme etwas längerer Tetani gemessen hat, praktisch ist das aber auch nicht der Fall. Die einmalige Zustandsänderung zu Beginn kommt gegenüber der fortdauernden Energieproduktion, die für das Aufrechterhalten der Verkürzung erforderlich ist, gar nicht in Betracht und wird auch von der Erschlaffung nicht abgesondert. Was wir in allen Fällen messen, ist eine zusammengesetzte Wärme, bestehend a) aus der Wärmetönung der chemischen Reaktion, die zu Milchsäure führt, b) aus der Wärmetönung, die den Übergang der an bestimmten Stellen, den „Verkürzungsorten", entstehenden Milchsäure in ihre schließlichen „Ermüdungsorte", an denen sie sich ansammelt, begleitet. Diese Ermüdungsorte dürften wohl in der Hauptsache das ganze Sarkoplasma des Muskels sein. Ob dabei infolge genügend rascher Anhäufung der Milchsäure an den Verkürzungsorten eine Kontraktion ausgelöst wird, die beim Verlassen dieser Orte in Erschlaffung übergeht oder aber bei der Ruheanaerobiose die Milchsäure an den Verkürzungsorten infolge fortwährender Wegdiffusion niemals die für eine Kontraktion nötige Konzentration erreicht, dies muß für den cQ-Wert ganz gleichgültig sein. Man mißt stets nur die Wärme der „Ermüdung", der Milchsäureanhäufung.

Aus allgemeinen Überlegungen kann man nur das folgende sagen: Wenn die Kontraktion durch eine bestimmte Milchsäurekonzentration an den Verkürzungsorten ausgelöst wird und durch die Wegdiffusion

an die Ermüdungsorte wieder verschwindet und dabei der Zustand des ganzen Systems vor und nach der Kontraktion völlig gleich ist bis auf die Milchsäureanhäufung, so kann dieser in physikalischem Sinne umkehrbare Prozeß, Verkürzung + Erschlaffung, sich nur abspielen, wenn die freie Energie derjenigen Vorgänge, die die Milchsäure an die Ermüdungsorte fixieren, mindestens so groß ist wie die, die physikalisch an den Verkürzungsorten entwickelt und bei der Erschlaffung rückgängig gemacht wird. Beispielsweise, wenn man die Kontraktion auf Quellung zurückführt, die durch H-Ion bewirkt wird, ließe sich die Entquellung nur durch Zufuhr freier Energie ermöglichen, die, falls sie nicht chemischer Natur ist, in irgendeiner „Absaugung" des H-Ion von der Verkürzungsstelle zu suchen wäre; dasselbe wäre der Fall, wenn die Milchsäure die capillaren Eigenschaften der contractilen Substanz durch Oberflächenwirkung veränderte; dann wäre an eine Verdrängung bei der Erschlaffung zu denken. Allgemein könnte diese Rückgängigmachung nicht stattfinden, wenn nicht ein anderer freiwilliger Vorgang die nötige Arbeit dafür lieferte. An sich besitzt schon die Diffusion ein gewisses Maß freier Energie, doch wird das wahrscheinlich vermehrt werden durch Erhöhung des Konzentrationsgefälles infolge Neutralisierung, Wegadsorption und durch Quellungsbindung der Milchsäure im Sarkoplasma. Möglicherweise wird die Milchsäure auch aktiv von den Verkürzungorten entfernt, z. B. verdrängt. Andererseits zeigen die Versuche Hills, die im nächsten Kapitel auf neuem Wege bestätigt werden, daß bei geeigneter Anordnung unter anaeroben Bedingungen die ganze Energie, die bei der Kontraktion frei wird, als Spannungsarbeit erhalten werden kann. Da der Vorgang vermutlich nicht viel mehr Arbeitsfähigkeit besitzt als Gesamtenergie, so kann bei der Energietransformation nirgends eine Vergeudung stattfinden und keine für den Erschlaffungsvorgang unnötige Energie bei dem Übergang der Milchsäure von den Verkürzungs- zu den Ermüdungsorten auftreten. Bei dieser Beschränkung ist dann Erfordernis, daß die freie Energie und in ähnlicher Weise auch die Gesamtenergie des „Ermüdungsvorganges" auch nicht wesentlich größer als die des Verkürzungsvorganges sein darf, sondern nur ebenso groß, um ihn gerade rückgängig machen zu können. Wir können mithin beide gleich setzen und kommen auf indirektem Wege zu der Annahme, daß die unbekannte Wärme der physikalischen Zustandsänderung bei der Verkürzung ähnlich groß sein wird wie die gemessene Wärme des ganzen Ermüdungsvorganges, abgesehen von dem thermochemischen Anteil, wobei dann die negative Wärme der Erschlaffung durch eine positive Wärme des Milchsäureentzuges gerade kompensiert würde.

Ist nun vom energetischen Standpunkt aus die anaerobe Milchsäureanhäufung von der Arbeitsermüdung nicht verschieden, abgesehen von

der kaum erheblichen Energie des Erregungsvorganges, so müssen wir nochmal fragen, worauf denn der Unterschied des cQ-Wertes beruhen kann. Ich möchte annehmen, daß er zu einem erheblichen Teil daher rührt, daß bei der Ruheanaerobiose fast die Hälfte der Milchsäure den lebenden Muskel verlassen hat und sich in der Ringerschen Lösung befindet. Diese Milchsäure ist also nicht mit Wärmeentwicklung an die „Ermüdungsorte" fixiert worden und kann daher, da sie gleichsam über die Schleusen derselben in die Lösung ausgetreten ist, natürlich nur ebensoviel Wärme gebildet haben, als der chemischen Reaktion entspricht, der sie ihre Entstehung verdankt. Würde alle Milchsäure den Muskel verlassen und der Muskel andererseits seinen ursprünglichen Zustand wiedererlangt haben, so käme allein die chemische Reaktionswärme in Betracht. Für diese Überlegung spricht, daß, wenn wir aus der Differenz der cQ-Werte die Größe der chemischen Wärmetönung der Milchsäureentstehung abschätzen, wir ungefähr denselben Wert erhalten, der sich aus thermochemischen Daten ergibt. Wenn bei 22° sich bei Ermüdung für 1 g Milchsäure 390 cal, bei Anaerobiose 280 cal ergeben und im letzteren Fall etwa die halbe Milchsäuremenge nur mit ihrer chemischen Wärme (und der Neutralisation der Carbonate) auftritt, so würde die chemische Wärmetönung der Milchsäurebildung und Neutralisation allein etwa 150—200 cal betragen[1]). Wir finden in der Tat einen ähnlichen Wert, wenn wir auf Grund recht unzureichender Kenntnisse diese Wärmetönung berechnen. Auch wenn die Milchsäure unmittelbar aus Glucose oder Hexosediphosphorsäure entsteht, müssen wir als Ausgangsprodukt doch das Glykogen wählen, weil es gleichzeitig mit dem Entstehen der Milchsäure im Muskel verschwindet, denn nach den Feststellungen von Parnas und Wagner[2]) nimmt der Glykogengehalt des Muskels bei vollständiger Ermüdung durch tetanische Reizung um etwa 2 mg pro 1 g Muskel ab, während eine ähnliche Menge Milchsäure auftritt. Zu der Reaktionswärme Glykogen-Milchsäure kommt dann noch die Neutralisation der Milchsäure durch Bicarbonat:

$$CH_3 \cdot CHOH \cdot COOH + NaHCO_3 = CH_3 \cdot CHOH \cdot COONa + H_2CO_3$$

Diese Wärme hat Hill bestimmt zu 27 cal pro 1 g Milchsäure. Man geht wohl nicht fehl, für die Neutralisation durch Muskeleiweiß oder KCN eine ähnliche Größe anzunehmen. Die Spaltungswärme Glykogen-Milchsäure ist leider nicht sehr genau anzugeben. Besonders die Verbren-

[1]) Man könnte dagegen einwenden, daß der cQ bei Chloroformstarre nicht so stark herabgesetzt ist, obwohl noch mehr Milchsäure in die Ringerlösung übergetreten ist. Hier ist aber gleichzeitig auch ziemlich viel Eiweiß aus dem Muskel ausgetreten. Die Milchsäure dürfte großenteils erst nach dem Absterben des Muskels ausgeschwemmt sein, nachdem sie irreversible Veränderungen in ihm hervorgerufen hat. Das könnte den Unterschied erklären.

[2]) Biochem. Zeitschr. **61**, 387. 1914.

nungswärme der Milchsäure, die von Luginin[1]) aus der des Äthylesters berechnet ist, kann zu Zweifeln Anlaß geben. Vielleicht ist sie etwas zu groß[2]). 0,9 g Glykogen + 0,1 g Wasser geben 1 g Milchsäure. Daraus ergibt sich 3772 — 3661 = 111 cal; mit der Neutralisation durch Carbonat zusammen 140 cal. Wir erhalten mithin einen ähnlichen Wert wie den oben berechneten.

Daraus würde folgen, daß über die Hälfte der Kontraktionswärme, etwa 200 cal pro 1 g Milchsäure, nicht chemischen Ursprungs wäre, sondern auf die die Ermüdung begleitenden physikalischen Vorgänge im Muskel, Quellung, Adsorption, kolloide Zustandsänderungen und dergleichen zurückgeführt werden muß. Dieser Wert ist nicht unwahrscheinlich groß. Es ist nur etwas mehr als $^1/_{20}$ der Verbrennungswärme der Milchsäure. Es ist bekannt, daß der ermüdete Muskel aus isotonischer Ringerlösung 20—30% seines Gewichts Wasser aufnimmt. Man sieht daraus, daß der quellende Einfluß der Milchsäure auf das Muskelplasma nicht unbedeutend ist. Diese Zunahme des Wassergehalts des Muskels gibt natürlich keinen Anhaltspunkt für die Rolle der Milchsäure bei der Kontraktion; sie ist eine Begleiterscheinung der Ermüdung, nicht des Verkürzungsvorganges. — Ob nun diese Wärmerechnung zutreffend ist, wird sich erst bei genauerer Kenntnis sowohl der chemischen Wärmetönungen wie der sich im Muskel abspielenden Vorgänge sagen lassen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß noch ein höherer Betrag, als er hier in Ansatz gekommen ist, auf rein chemische Vorgänge zurückzuführen ist. Aber trotz des hypothetischen Charakters dieser Erörterung und der Unsicherheit der Daten, auf die sie sich stützt, können wir vorläufig annehmen, daß von dem cQ-Wert bei Arbeitsleistung etwa 150—200 cal auf chemische und etwa ebensoviel auf physikalische Prozesse zu beziehen ist.

Kapitel III. Milchsäurebildung und isometrische Leistung.

Durch die Untersuchungen von Blix, Frank, Hill u. a. ist die Annahme gut begründet, daß der primäre Vorgang bei der Muskelzuckung die Entwicklung von Spannung ist. Die Verkürzung folgt sekundär. Der festgehaltene Muskel entwickelt nur Spannung; lassen wir ihn los im Moment, wo er das Maximum der Spannung erreicht hat, so verkürzt er sich. In diesem Fall ist die Zuckungswärme, wie Hill findet, genau ebenso groß, als wenn der Muskel sich nicht verkürzt. Nur solange der Muskel Spannung entwickelt, geht ein wärme-

[1]) Vgl. Landolt-Börnstein.

[2]) Auf meinen Vorschlag hat Herr Professor W. Roth in Braunschweig in Aussicht genommen, in allernächster Zeit die Verbrennungswärme der Milchsäure neu zu bestimmen. Eine genauere Berechnung ist erst mit den dann erhaltenen Werten möglich.

bildender Prozeß in ihm vor. Es genügt daher, den Muskel isometrisch zucken zu lassen; leistet er dabei auch im thermodynamischen Sinn keine Arbeit, so können wir dies doch vom physiologischen Standpunkt aus als eine Arbeitsleistung auffassen, indem wir ausrechnen, wieviel Arbeit der Muskel geleistet haben würde, wenn er sich hätte verkürzen können. Die dazu nötigen Messungen hat Hill am Sartorius, G. acilis und Semimembranosus ausgeführt, indem er bestimmt hat, welche Spannung ein sich zunächst frei verkürzender Muskel entwickelt, wenn er auf verschiedener Länge festgehalten wird. So wurde ein Spannungs-Längendiagramm des gereizten Muskels gewonnen, von dem das des ungereizten (gedehnten) Muskels in Abzug gebracht wurde. Auf diesem Wege findet Hill, daß die potentielle Energie, die ein festgehaltener Muskel entwickelt, gleich $^1/_6 \cdot T \cdot l$ ist, wo T die gemessene Spannung in g, l die Länge des Muskels in Zentimetern ist; bzw. in Calorien: $\frac{10^4 \cdot T \cdot l}{6 \cdot 4{,}27}$ [1]). Ich habe in einer erheblichen Anzahl von Versuchen unter anaeroben Bedingungen die gesamte isometrische Leistung des Gastrocnemius bis zur Ermüdung mit der gleichzeitigen Milchsäurebildung verglichen. Da wir im vorigen Kapitel die Wärmetönung der Milchsäurebildung unter sehr ähnlichen Umständen bestimmt haben, können wir aus diesen Versuchen den „thermischen Wirkungsgrad" des Muskels in der Anoxybiose berechnen. Die Ausrechnung geschah nach der Hillschen Formel. Auf gewisse allgemeine theoretische Bedenken derselben soll hier nicht eingegangen werden. Fraglich erscheint jedoch, wie sie auf den Gastrocnemius angewandt werden soll, da seine Fasern verschieden lang sind und nicht parallel verlaufen.

Nachdem ich zunächst willkürlich als mittlere Länge l die Länge des schlaffen Muskels benutzt hatte, welche 15—20% kleiner ist, als wenn er im Spannungshebel ausgestreckt wird, habe ich in einer Reihe von Versuchen nach dem Vorbild von Hill am Gastrocnemius das Spannungslängen-Diagramm aufgenommen. Das Verfahren war genau das von Hill beschriebene; dazu wurde der in Abb. 7 abgebildete Spannungshebel benutzt. Durch Drehen der Stellschraube konnte erreicht werden, daß der Muskel entweder direkt am Aufhängedraht zog oder sich über ein zwischen 0 und 6 mm wechselndes Bereich erst verkürzte, ehe er den Spannungshebel bewegte. In der Tat ergab sich, daß der unbekannte Faktor μ der Gleichung: potentielle Energie $= \mu T \cdot l$ recht genau $= ^1/_6$ ist, wenn man als l die um 15% verringerte Länge des gespannten Muskels benutzt. Es wurde in 10 Versuchen an 7 verschiedenen Gastrocnemien Werte von $\frac{1}{\mu} =$ 6,3; 6,0; 5,7; 5,1; 7,7; 6,1; 6,2; 5,1; 6,8; 6,8 gefunden, im Durchschnitt 6,2, wobei aber das Flächen

[1]) Journ. of Physiol. **46**, 450. 1913.

stück, das der aktiven Spannungszunahme des über seine Ruhelänge gedehnten Muskel entspricht, nicht mit berücksichtigt wurde. Aus theoretischen Gründen war diese Vernachlässigung nahegelegt, weil die Dehnung des Gastrocnemius jedenfalls vorwiegend auf die Zerrung und Geradestreckung der sehnigen Elemente und nicht auf eine Verlängerung der Muskelfasern bezogen werden muß. Auch wären die Werte von $\frac{1}{\mu}$ sonst unwahrscheinlich klein geworden. Trotzdem also die Umrechnung der isometrischen Spannungsleistung in Arbeit nicht ganz frei von Willkür ist, und ebenso die gleichmäßige Anwendung desselben Faktors $^1/_6$ für alle schlaffen Gastrocnemien verschiedenen Profils in frischem und ermüdetem Zustand, dürften doch die so gefundenen Zahlen der Größenordnung richtig und vor allen gut untereinander vergleichbar sein.

1. Methodisches.

Um die Versuche in Flüssigkeit und bei verschiedenen Temperaturen ausführen zu können, benutzte ich eine Anordnung, die im ganzen der von Kopyloff[1]) sowie von Schwenker[1]) im hiesigen Institut ausgearbeiteten entsprach; nur daß ich einen geeigneten Spannungshebel konstruierte, der an die Stelle des isotonischen Muskelhebels trat. Dieser Hebel sollte in dem mit Kühler versehenen Röhrchen, das mit blausäurehaltiger Ringerlösung gefüllt wurde, Platz finden, ohne daß viel Raum für die Flüssigkeit blieb, damit die Milchsäure im Muskel und in der Lösung zusammen bestimmt werden konnte. Der Hebel ist auf Abb. 7 vereinfacht dargestellt. Der Tibiaknochen wird am unteren Ende der Messingstange *A* mit einer Schraube in einer Bohrung festgehalten (hierzu diente eine zerschnittene, quer an den Messingstab gelötete Klemmschraube). Die Achillessehne des umgekehrt aufgehängten Gastrocnemius wird durch einen Haken durchbohrt, der an einem Platindraht befestigt ist. Der Platindraht greift 4 mm vom Drehpunkt des Hebels an. Das obere Ende des Hebels war ähnlich wie der von Kopyloff konstruiert, so daß der elektrische Strom einerseits durch den Platindraht,

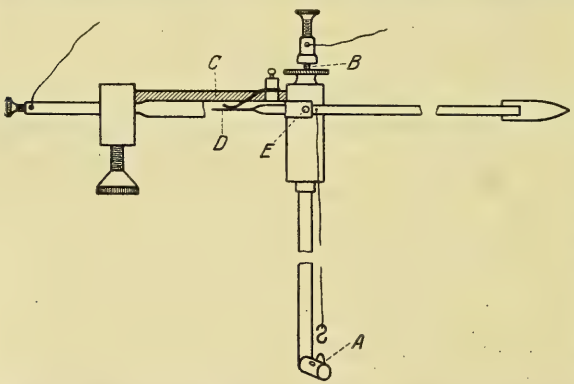

Abb. 7. Spannungshebel (vgl. Text). — *A*. Bohrung mit Schraube zum Festklemmen der Tibia. *B*. Feinregulierung zur Änderung der Anfangsspannung des Muskels. *C*. Hartgummiplatte, die den Messingstab, der den Knochen hält, vom übrigen Teil des Hebels isoliert. *D*. Abgeplattetes Hebelende, das gegen eine geschweifte Feder drückt, welche (auswechselbar) festgeschroben ist. Die vordere Hälfte der den Hebel tragenden Gabel ist weggebrochen. *E*. Drehpunkt des Spannungshebels.

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. **153**, 122, **157**, 371.

andererseits durch den Messingstab zugeführt wurde. Der Messingstab war mit Schellack lackiert, damit der Strom erst an der Klemmschraube in die Lösung austrat. Der Spannungshebel war an seinem dem Muskelansatz gegenüberliegenden Ende abgeplattet und drückte hier gegen eine (auswechselbare) Feder aus Uhrfederstahl. Vor dem Versuch wurde der Hebel mit Gewichten an der Trommel geeicht. Die Anordnung war sehr bequem: durch eine Feinregulation konnte die Anfangsspannung leicht variiert werden. Der einzige Fehler dabei war eine ungenügende Stabilität, so daß vor allem die Anfangsspannung nachträglich nicht mehr genau gemessen werden konnte. Auch sonst konnten dadurch gewisse Ungenauigkeiten bei der Berechnung entstehen. Die Gesamtspannungsleistung wurde einfach durch Addition aller Spannungshübe berechnet, die mit den Eichungslängen verglichen wurden. Natürlich geschah das überschlagsweise, indem die mittlere Länge ganzer Reihen genommen wurde. Die periodische Reizung mit Einzelinduktionsschlägen geschah zum Teil durch einen am Sekundenzeiger einer Weckuhr befestigten achtstrahligen Stern aus Silberblech (in Ermangelung von Platin), welcher einen Platinkontakt berührte und so bei richtigem Rollenabstand achtmal in der Minute einen Öffnungsinduktionsschlag gab. Da diese Anordnung aber nicht regelmäßig genug funktionierte, benutzte ich meist ein Metronom, daß in der Mehrzahl der Versuche 40 Öffnungsschläge in der Minute gab. Da diese Frequenz für Versuche bei niedrigen Temperaturen zu hoch ist, wurde am Metronom ein seitlicher Quecksilberkontakt angebracht, mit dem die Zahl der Reize auf 20 in der Minute herabgesetzt werden konnte. Zur völligen Trennung der einzelnen Hübe ist zwar auch diese Frequenz bei ermüdeten Muskeln und niedrigen Temperaturen noch nicht ausreichend, aber doch genügend, um eine Ausrechnung der isometrischen Leistung zu ermöglichen.

Um in einem Teil der Versuche auch die Milchsäure bestimmen zu können, wurde (vor dem Einspannen) die Tibia im Kniegelenk abgetrennt und mit einem Knochenschaber sorgfältig gereinigt; denn durch Muskelfetzen könnten große Fehler bei der Milchsäurebestimmung hervorgerufen werden. Ein auf diese Weise präparierter Gastrocnemius ergab ohne Reizung 0,02—0,03% Milchsäure, also nur wenig mehr, als dem normalen Ruhewert entsprach. Zu einem großen Teil der Versuche dienten Temporarien, die häufig sehr hohe Milchsäuremaxima gaben.

An erster Stelle habe ich unter verschiedenen Umständen, Muskeln verschiedener Größe und Frösche verschiedener Herkunft mit den verschiedensten Milchsäuremaxima, die isometrische Gesamtleistung und die Milchsäuremenge verglichen. Nachdem die Gesamtspannung in Gramm ausgewertet war, wurde sie mit $\frac{10^{-4} \cdot l}{6 \cdot 4{,}27}$ multipliziert und so die potentielle Energie in Calorien ausgerechnet. Ebenso wird die Milchsäuremenge in Calorien umgerechnet, wobei ich als cQ-Wert für die isometrische Einzelzuckung 350 cal annahm. In allen auf diese Weise durchgeführten Versuchen lag der Wirkungsgrad der anaeroben Kontraktion zwischen 60 und 110%, ebenso wie bei den Versuchen von Hill am Sartorius. Der höchste Wert ist zweifellos zu groß, da der Vergleichsversuch mit dem andern Gastrocnemius einen Wirkungsgrad von 95% ergab, d. h. eine 15% geringere Arbeitsleistung bei genau gleicher Milchsäuremenge; offenbar ist also die Milchsäurezahl im ersten Fall fehlerhaft verkleinert; andererseits sind die kleinsten Werte von 60—70% unter besonderen Bedingungen mit mehrstündiger Ruhe-

anaerobiose erhalten, so daß die Milchsäurewerte dadurch etwas zu groß sind; danach liegt der Wirkungsgrad für alle normalen Versuche zwischen 74 und 104%. Bei Vergleich der Leistungsfähigkeit zweier Muskeln desselben Frosches bestand die Hauptunsicherheit darin, daß die Anfangsspannung nicht genau gleich gemacht werden konnte; nach Hill nimmt aber der Wirkungsgrad bei zunehmender Anfangsspannung etwas ab. Natürlich ist auch die Milchsäurebestimmung an Gastrocnemien unter 1 g nicht sehr genau. Doch kann so viel gesagt werden, daß bisher trotz aller Variationen keine erheblichen systematischen Änderungen der isometrischen Leistung einer bestimmten Milchsäuremenge nach elektrischer Reizung beobachtet wurden[1]). Alle Versuche mit gleichzeitiger Arbeitsmessung und Milchsäurebestimmung sind in Tab. 16 aufgenommen. Versuche mit demselben Datum sind stets an Gastrocnemien eines Frosches angestellt (zu Vergleichszwecken). Das Milieu ist kurz angedeutet. Außer bei den Versuchen in Wasserstoffatmosphäre ist stets Ringer + $^{n}/_{1600}$ KCN als Ausgangslösung anzunehmen.

Tabelle XVI. Isometrische Leistung und Milchsäurebildung in der Anaerobiose.

Nr.	Datum	Froschart	Temp. Grad	Milieu	Gew. d. Muskels g	Milchsäure mg	Milchsäure %	Länge des M. in mm	Zahl der Hübe	Gesamtspannung in kg	Aus Milchsäure ber. Cal.	Aus Spanng. × Länge : Cal.	Wirkungsgrad in %
1	26. VII.	Esc.	17	Ringer-Bic.	0,7	2,1	0,30	26?	?	51,9	0,665	0,53	75
2	31. XII.	Temp.	17	—	0,7	2,75	0,39	26	990	70,2	0,96	0,71	74
3	31. XII.	„	17	ohne KCN	0,7	2,4	0,35	26	700	71,8	0,84	0,73	(87)[2])
4	8. I. 20	Esc.	18	Bicarb.	0,9	2,3	0,255	32	675	61,9	0,81	0,77	95
5	8. I.	„	18	Phosphat	0,9	2,3	0,255	32	770	71,7	0,81	0,89	110
6	10. I.	„	18	H_2-atm.	1,05	2,5	0,235	34?	570	64,7	0,88	0,86	98
7	13. I.	„	19	Phosphat	1,35	4,5	0,335	35	1060	92,5	1,58	1,26	80
8	13. I.	„	19	Bicarb.	1,35	4,0	0,30	35	950	89,5	1,40	1,22	87
9	24. I.	Temp.	ca. 16	H_2-atm.	0,85	2,35	0,28	30	530	54,3	0,82	0,64	78
10	26. I.	„	13	Phosphat	0,82	2,45	0,30	30	500	49,5	0,86	0,58	67[3])
11	26. I.	„	13	Bicarb.	0,82	3,35	0,41	30	710	60,4	1,20	0,71	60[3])
12	9. II.	„	17	H_2-atm.	0,6	2,1	0,35	26	1015	75,6	0,74	0,77	104
13	12. II.	„	16	„	0,52	1,87	0,36	26	550	56,0	0,65	0,57	88
14	12. II.	„	16	Ringer-Bic.	0,52	1,7	0,33	26	890	51,5	0,59	0,52	88
15	28. II.	Esc.	8	—	1,0	2,8	0,28	28	585	67,3	0,99	0,735	74
16	28. II.	„	24	—	1,0	3,42	0,34	28	880	85,9	1,20	0,935	78
17	6. III.	„	8	—	1,0	2,75	0,275	29	500	77,0	0,96	0,88	91
18	6. III.	„	25	—	1,0	3,45	0,345	29	1095	110,0	1,21	1,24	102
19	10. III.	„	9	—	1,0	2,95	0,295	28	545	75,0	1,03	0,82	80
20	10. III.	„	27	—	1,0	3,25	0,325	28	775	102,1	1,13	1,11	98

[1]) Versuche mit Narkotica, bei denen solche Änderungen auftreten, werde ich in einer späteren Arbeit mitteilen.

[2]) Keine volle Anaerobiose.

[3]) Ruhemilchsäurebildung vgl. Text.

Aus den Zahlen der Tab. XVI können wir auch die Milchsäuremenge, die bei einer einzelnen Muskelzuckung gebildet wird, berechnen. Ein Muskel von 0,85 g Gewicht und 30 mm Länge kann z. B. bei einer maximalen isometrischen Zuckung eine Spannung von gut 200 g entwickeln, bis zur Ermüdung entwickelt er 55 kg und enthält 2,3 mg Milchsäure, auf eine Zuckung von 0,2 kg entfallen somit etwa 0,008 mg Milchsäure.

Außerdem wurde noch in einer Reihe von Versuchen die isometrische Gesamtleistung der beiden Gastrocnemien eines Frosches miteinander verglichen, wobei das Milieu und die Temperatur variiert wurden.

2. Milieuversuche: In Ringerlösung mit und ohne KCN (und ohne Bicarbonat) war die Gesamtleistung gleich; der Milchsäuregehalt im letzteren Fall um 15% kleiner. Dies dürfte daher rühren, daß ohne Blausäure eine geringfügige Erholung stattfinden kann, wobei etwas Milchsäure verschwindet. Andererseits ist die anaerobe Gesamtleistung in saurer Ringerlösung etwas geringer als in Gegenwart von Alkali (KCN). Der Vergleich von blausäurehaltiger Ringerlösung mit Bicarbonat und mit Phosphat gab, wie bereits oben erwähnt, nur einen geringen Unterschied. In Übereinstimmung mit der Theorie Embdens über die Beteiligung der Phosphorsäure an der Muskelaktion fand Frl. Neugarten, daß in Gegenwart von neutralem Phosphat die isotonische Leistung der Muskeln bis um 180% erhöht sein kann[1]). Bei isometrischer Erschöpfung habe ich eine ähnliche Differenz niemals beobachtet, doch scheint ein, wenn auch nur geringer, günstiger Einfluß des Phosphats vorhanden zu sein. Es wurde auf 3 Teile Ringerlösung 1 Teil Phosphat benutzt, meist $^1/_{10}$ m (carbonathaltiges) Na_2HPO_4; in einigen Versuchen (7 u. 10) der Tabelle wurde $^1/_8$ des Phosphats durch KH_2PO_4 ersetzt. Die Zunahme des K-Ions ist vielleicht dann schon etwas groß, so daß die beiden Versuche nicht sehr beweiskräftig sind. Bei Vergleich mit blausäurehaltiger Ringerlösung ohne Bicarbonat ergab sich einmal eine Mehrleistung durch Phosphat von fast 40%; viel geringer aber bei Vergleich von Ringerlösung + Bicarbonat + KCN und Ringerlösung + Phosphat + KCN. Die Differenzen betrugen hier um 10% und durchschnittlich ebensoviel bei Bestimmung der Milchsäuremaxima in beiden Fällen. Da die anaerobe Ermüdung nur etwa $^3/_4$ Stunde beansprucht, lag der Gedanke nahe, daß die Zeit für das Eindringen des Phosphats nicht ausreicht, und es wurden deshalb zwei Gastrocnemien, nachdem sie teilweise ermüdet waren, mehrere Stunden in Bicarbonat- bzw. Phosphatlösung (mit KCN) suspendiert und erst dann erschöpft. Das Ergebnis war umgekehrt, die Leistungsfähigkeit in Phosphat hatte sich stärker verringert, was jedoch vielleicht an der Schädigung durch das hier mitverwandte Kaliumphosphat lag (Versuch 10 u. 11).

---

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. **175**, S. 94. 1919.

Auch zwischen anaerober Erschöpfung in Ringerlösung und Wasserstoffatmosphäre waren keine erheblichen Unterschiede der Arbeitsleistung und des Milchsäuregehalts vorhanden bzw. schwankten nach beiden Seiten. In Tab. XVI Nr. 13 und 14 ist ein derartiger Versuch angeführt.

3. Temperaturversuche.

Schon im ersten Kapitel ist auf das Verhalten des Muskels bei Temperaturwechsel hingewiesen. Ein Muskel wird bei 8° und abnehmendem Rollenabstand bis zur Erschöpfung gereizt. Nachdem er keine isometrischen Zuckungen mehr zeigt, wird er auf 20—25° erwärmt und ist nun noch zu einer Serie von Kontraktionen befähigt. Aus diesem Versuch sehen wir also, daß die Arbeitsfähigkeit der Muskeln durch Temperaturänderungen gleichsinnig wie das Milchsäuremaximum beeinflußt wird. Indes hat es ein besonderes Interesse, auch die absolute Größe der Arbeitsleistung mit der Milchsäurebildung bei verschiedenen Temperaturen zu vergleichen im Hinblick auf neuere Untersuchungen von Weizsäcker[1]). Weizsäcker fand nämlich noch bestimmter als schon Hill vor ihm[2]) eine Ausnahme von der Regel, daß die initiale Wärme bei der isometrischen Muskelzuckung der Spannung proportional ist, in dem Sinn, daß die Wärme bei tieferen Temperaturen im Verhältnis zur Spannung größer ist als bei hohen. Allerdings nahm bei tiefen Temperaturen nicht nur die Wärme, sondern gleichzeitig die Spannung bei einer maximalen Zuckung etwas zu, aber sehr viel weniger. Zwischen 1° und 22° verringerte sich das Verhältnis $\frac{\text{Wärme}}{\text{Spannung}}$ pro 10° Temperaturerhöhung um etwa 40%. Es erhebt sich die Frage, wird hier bei niederer Temperatur relativ mehr Milchsäure bei gleicher Spannungsleistung frei oder ist die Milchsäurebildung bei niedriger Temperatur mit einer größeren Wärmetönung verbunden? Dies letztere ist offenbar, wie aus dem vorigen Kapitel hervorgeht, in gewissem Umfang der Fall. Doch beträgt der Unterschied auf jeden Fall weniger; auf 15° bestenfalls 25%. Es war deshalb noch zu untersuchen, ob bei niedrigen Temperaturen auch mehr Milchsäure pro Einheit der entwickelten Spannung frei wird als bei hohen. Dies ist nun ebenfalls, wenn auch nur in geringem Maß, zwischen 8° und 25° der Fall. In Versuch 15, 16; 17, 18; 19, 20 sind drei Vergleiche von Milchsäure und isometrischer Gesamtleistung verzeichnet, die bei diesen beiden Temperaturen einen etwas verschiedenen „Wirkungsgrad" der Milchsäure ergaben, und zwar bei der tieferen um 5, 11, 18% herabgesetzt.

[1]) Journ. of physiol. **48**, 396. 1914, und Sitzungsber. d. Heidelberger Akad., Abt. B, 1917.

[2]) Journ. of physiol. **44**.

Mehrere andere Versuche, in denen bei zwei Temperaturen nur die Spannungsleistungen zweier Gastrocnemien desselben Frosches verglichen wurden, ergaben Unterschiede, die etwa den in Tab. IX verzeichneten Unterschieden des Milchsäuregehalts entsprechen. Vgl. Tab. XVII. Nur in einem Versuch war der Unterschied beträchtlicher, doch gestattet dies natürlich keinen genauen Vergleich. Nun lassen sich zwar unsere Resultate mit den von Hill und Weizsäcker an einzelnen Zuckungen gewonnenen nicht ganz streng vergleichen, weil hier stets das Integral der ganzen isometrischen Arbeit bis zur Ermüdung genommen wird. Bei der Ermüdung nimmt aber nach Hill das Verhältnis von Spannung : Wärme ebenfalls ab, und hier könnten z. B. Unterschiede in dem Sinne bestehen, daß der ermüdete Muskel bei tieferen Temperaturen relativ günstiger arbeitet als bei hohen. So viel ergibt sich jedenfalls aus meinen Versuchen, daß das Verhältnis Milchsäure : isometrische Leistung durch Temperaturänderungen zwar erkennbar, aber doch nur wenig verändert wird und daß die Änderung des Wirkungsgrades zum größeren Teile auf die Änderung der Wärmetönung der Milchsäurebildung, die wir im vorigen Kapitel betrachtet haben, bezogen werden muß (die aber in Tab. XVI absichtlich unberücksichtigt gelassen ist). Die Addition beider Effekte würde das Resultat Weizsäckers auch quantitativ gut erklären.

Tabelle XVII.

Vergleich der anaeroben Spannungsleistung bei zwei Temperaturen.

Nr.	Datum	Froschart	Gewicht des Gastrocn.	Tiefe Temperatur			Hohe Temperatur		
				Temp. Grad	Zahl d. Hübe	Spann. in kg	Temp. Grad	Zahl d. Hübe	Spann. in kg
1	17. IX.	Esc.	1,05	10—15	?	52,8	25	?	63,2
2	24. II. 20	Temp.	0,5	7	380	44,9	22	565	52,6
3	25. II. 20	Temp.	0,46	8	320	33,4	24	715	67,7
4	28. II. 20	Esc.	1,0	8	585	67,3	24	880	85,9
5	6. III. 20	Esc.	1,0	8	500	77,0	25	1095	110,0
6	10. III. 20	Esc.	1,0	9	545	75,0	27	775	102,1

Zusammenfassung.

1. In der vorliegenden Arbeit wird die absolute Größe der anaeroben Milchsäurebildung im Froschmuskel bei Ruhe, elektrischer Reizung und Starre behandelt; ferner die Wärmeproduktion und Arbeitsleistung, die einer bestimmten Menge Milchsäure entsprechen.

2. Mit einer Methodik, die eine vollständige Extraktion gewährleistet, ergibt sich bei der Chloroformstarre ein Gehalt von 0,4—0,6% Milchsäure im Muskel in Abhängigkeit der Jahreszeit und in einem gewissen Parallelismus zum „Ermüdungsmaximum".

3. Dieses Ermüdungsmaximum ist nicht, wie bisher angenommen wurde, ganz konstant, sondern unter bestimmten Umständen veränderlich: wird ein Muskel statt tetanisch mit Einzelschlägen bis zur Erschöpfung gereizt, so ist das Ermüdungsmaximum bedeutend höher, ganz besonders bei solchen Fröschen, die überhaupt hohe Maxima aufweisen. Bei diesen beträgt z. B. das Einzelreizmaximum 0,35 bis 0,4% Milchsäure, während das tetanische Maximum gleichzeitig 0,22 bis 0,24% beträgt. Die Maxima sind unabhängig von Dauer und Stärke der Reize, wenn diese nur so lange appliziert werden, bis der Muskel auf den betreffenden Reiz fast nicht mehr anspricht. Dies liegt daran, daß annähernd der maximale Milchsäuregehalt sehr schnell erreicht wird; durch einen 40 Sekunden langen Tetanus, bzw. durch 300 Einzelschläge wird schon über die Hälfte des jeweiligen Maximums an Milchsäure gebildet. Weitere Veränderungen werden durch die Temperatur und durch die Jahreszeit hervorgerufen. Zwischen 0° und 25° nimmt das Milchsäuremaximum mit steigender Temperatur zu. Bei 22° gegenüber 7° z. B. ist das Maximum um 20—30% erhöht. Ferner unterliegt das Maximum Schwankungen durch die Jahreszeit. Am deutlichsten ist das Herabgehen im Winter bei Herbstfröschen, die hungernd im Keller gehalten werden. So sank z. B. bei Hungerfröschen der gleichen Herkunft zwischen Anfang Oktober und Ende Januar das tetanische Maximum von 0,22% auf 0,16%, das Einzelreizmaximum von 0,34% auf 0,23%. In allen Fällen geht die mechanische Leistungsfähigkeit des Muskels der Milchsäurebildung parallel. Eine letzte Variation betrifft die isometrische und die isotonische Muskelzuckung. Im ersten Fall ist das Maximum um 15—30% geringer in Übereinstimmung mit dem Hillschen Befund der verringerten Wärmebildung. — In der Ruhe findet unter anaeroben Bedingungen bei 22° eine stündliche Wärmeproduktion von etwa 0,02% Milchsäure statt.

4. Bei gleichzeitiger Messung von Milchsäure- und Wärmebildung ergibt sich als „calorischer Quotient" (cQ) der Milchsäure (gcal pro 1 g Milchsäure) bei Chloroformstarre und drei Temperaturen (14, 22, 27,5°) in 6 Versuchen durchschnittlich 340 cal, bei Ermüdung durch tetanische Reizung bei 7,5° (2 Versuche) durchschnittlich 470 cal, bei 14° (9 Versuche) 435 cal, bei 22° (6 Versuche) 390 cal, endlich bei Einzelreizen und 14° (5 Versuche) 352 cal. Ein gewisses Steigen des Wertes bei Erhöhung der Temperatur ist danach sehr wahrscheinlich, aber wegen der Fehlerbreite der Versuche doch nicht als absolut sicher zu bezeichnen. Ähnliches gilt von der noch ausgesprocheneren Verkleinerung des cQ bei Einzelreizen, die nicht ganz leicht zu deuten ist. Bei unvollständiger Ermüdung ist der Quotient unverändert. Erheblich kleiner ist er bei Ruheanaerobiose, in 4 Versuchen bei 22° ergaben sich durchschnittlich 280 cal. Die wahrscheinlichste Erklärung dieser Abwandlung ist,

daß neben einer vermutlich geringfügigen Wärmebildung des Erregungsprozesses vor allem der teilweise Übertritt der Milchsäure aus dem Muskel in die Ringerlösung eine Verkleinerung der Quotienten bedingt. Unter Zugrundelegung dieser Erklärung ergibt sich ebenso wie aus thermochemischen Daten, daß vermutlich 150 cal (bis 200 cal) chemischen Ursprungs, der Rest auf physikalische Vorgänge, die die Ermüdung begleiten, zurückzuführen ist. Diese letzteren betragen dann vermutlich $^1/_{15}$—$^1/_{20}$ der Verbrennungswärme der Milchsäure (3660).

5. Bei Vergleich der durch isometrische Einzelzuckungen geleisteten Gesamtarbeit des Muskels mit der anaeroben Milchsäurebildung ergibt sich, wenn wir für letztere $cQ = 350$ cal ansetzen, daß etwa 75—100% der initialen Wärme in Spannungsarbeit überführt wird; das entspricht recht genau Hills direkten Bestimmungen am Sartorius. Das Verhältnis isometrische Arbeit : Milchsäure erleidet durch Änderungen des Milieus (Wasserstoffatmosphäre, blausäurehaltige Ringerlösung, Phosphatzusatz) keine ausgesprochenen Veränderungen. Auch die absolute Größe beider Werte ist in den verschiedenen Milieus ziemlich gleich, wird höchstens durch Phosphatzusatz geringfügig gesteigert, während durch Erhöhung der Temperatur, wie schon unter Nr. 2 angegeben, das Milchsäuremaximum und die Gesamtleistung ansteigen, aber die letztere etwas stärker (zwischen 8° und 25° 10—15%). Weizsäckers Feststellung, daß das Verhältnis von isometrischer Leistung : Wärme bei steigender Temperatur günstiger wird, beruht jedenfalls zum größeren Teile auf der Verringerung des Wärmewertes der Milchsäure bei steigender Temperatur.

Über die Energieumwandlungen im Muskel.

II. Das Schicksal der Milchsäure in der Erholungsperiode des Muskels[1]).

Von

Otto Meyerhof.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Kiel.)

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. März 1920.)

Inhaltsangabe.

I. Kapitel. Milchsäureschwund und Sauerstoffverbrauch in der Erholungsperiode.
1. Methodisches (S. 287).
2. Erholungssauerstoffverbrauch nach erschöpfender elektrischer Reizung des Muskels (S. 288).
3. Erholung nach Ruheanaerobiose (S. 297).

II. Kapitel. Wärmebildung und Sauerstoffverbrauch in der Erholungsperiode (S. 303).
Methodik (S. 304).

III. Kapitel. Diskussion der Resultate (S. 308).
Nachtrag: Rückverwandlung der Milchsäure in Glykogen in der Erholungsperiode.

I. Kapitel.

Milchsäureschwund und Sauerstoffverbrauch in der Erholungsperiode.

Die in der vorigen Arbeit erhaltenen Befunde über die Wärme und Arbeitsleistung, die der Bildung einer bestimmten Menge Milchsäure entsprechen, sagen zwar direkt nichts über das weitere Schicksal der Milchsäure aus. Wenn wir sie indes mit anderweitigen Kenntnissen zusammenhalten, so gestatten sie gewisse Schlüsse daraufhin, ob die gebildete Milchsäure während der Restitution in Sauerstoff vollkommen verbrannt wird oder ob dies nicht der Fall ist und wie sich die Energetik der Erholungsperiode abspielen dürfte. Die Vorgänge während der Restitutionsperiode sind bisher umstritten. Der Muskel, der, wie wir sahen, anaerob eine beträchtliche Arbeit leisten kann, ermüdet dabei schließlich, wird jedoch zu neuen Arbeitsleistungen befähigt, wenn man ihn in Sauerstoff der Ruhe überläßt. Gleichzeitig schwindet die ange-

[1]) Auch diese Arbeit wurde mit Unterstützung der Jagorstiftung ausgeführt. Ihr sei auch hier für die geleistete Hilfe mein bester Dank ausgesprochen.

häufte Milchsäure. Wie Verzàr fand, ist unter diesen Umständen der Sauerstoffverbrauch in der Erholungsperiode gegenüber dem Ruheumsatz stark vermehrt. Der Sauerstoffverbrauch folgt also zeitlich der Arbeit nach, er dient unmittelbar nicht der Arbeit selbst, sondern der Erholung. Die Frage: Verbrennt hierbei die Milchsäure oder wandelt sie sich in eine Vorstufe zurück, wofür dann die Oxydation nur der energieliefernde Prozeß wäre, wurde nun kürzlich von Parnas[1]) sehr einleuchtend dahin beantwortet, daß das erstere zutreffend oder mindestens sehr wahrscheinlich sei. Er fand nämlich völlige Äquivalenz zwischen Milchsäureschwund und Erholungssauerstoffverbrauch: 3 Mol. Sauerstoff auf 1 Mol. Milchsäure: 96 g O_2 für 90 g Milchsäure[2]). Wenn das auch keinen direkten Beweis für die Oxydation der Milchsäure darstellen kann, so ergibt die Prüfung aller Möglichkeiten, daß, vorausgesetzt der Befund ist zutreffend, jede andere Deutung nur eine Komplikation vorstellt, ohne die sehr erheblichen Erklärungsschwierigkeiten des Vorgangs erleichtern zu können.

Daraufhin haben Fletcher und Hopkins[3]) ihre ursprüngliche Annahme, die Milchsäure wandle sich in ihre Vorstufe zurück, wieder fallen lassen. Ich selbst habe mich ebenfalls dem Parnasschen Standpunkt angeschlossen und als weitere Stütze dieser These gezeigt, daß in der Erholungsperiode Kohlensäurebildung und Sauerstoffverbrauch völlig äquivalent sind, der respiratorische Quotient gleich 1 ist, daß also der Sauerstoff jedenfalls zur Verbrennung von Milchsäure oder Kohlehydrat dienen muß[4]). Voraussetzung dieser Stellungnahme war natürlich die von Parnas angegebene Äquivalenz von Sauerstoffverbrauch und Milchsäureschwund in der Erholung. Erst sehr spät bin ich in eine Nachprüfung dieser Beziehung eingetreten, als meine sonstigen Resultate zu unlösbaren Widersprüchen mit der Annahme totaler Verbrennung der Milchsäure führten.

Denn in der Tat gestatten schon die Ergebnisse der vorigen Arbeit, zu der Frage des Milchsäureschwundes Stellung zu nehmen. Wir fanden, daß bei der Arbeit pro 1 g Milchsäure etwa 400 cal auftreten (calorischer Quotient der Milchsäure, $cQ = 400$). Da bei der Verbrennung von 1 g Zucker etwa 3700 cal gebildet werden, ist dies weniger als der neunte Teil der Verbrennungswärme des Zuckers. Nun wissen wir,

[1]) Zentralbl. f. Physiol. **30**, 1. 1915.

[2]) Man sieht, daß bei völliger Verbrennung der Milchsäure etwa gleiche Gewichtsteile Sauerstoff und Säure benötigt werden. Das gestattet, die Verhältnisse leicht zu übersehen: gleiche Gewichtsmengen sind zugleich solche, die einer völligen Oxydation der Milchsäure entsprechen.

[3]) Proc. roy. soc. 1917, **89** B, 444, zitiert nach Bayliss, Princ. of general physiology, 2. Aufl. 1918. Die Arbeit von Fletcher und Hopkins war bisher in Deutschland nicht zu erhalten.

[4]) Arch. f. d. ges. Physiol. **175**, 88. 1919.

daß bei der Arbeitsleistung des Muskels das Glykogen schwindet, und es kann kein Zweifel darüber herrschen, daß die Muskelarbeit letzten Endes auf Kosten der Oxydationsenergie der Kohlehydrate geschieht. Wir wissen andererseits, daß der Wirkungsgrad des Muskels im Tierkörper gegen 30% betragen kann. Wenn aber die Milchsäure einfach verbrennen würde und nur etwa $^1/_9$ der Verbrennungswärme in der Arbeitsphase auftritt, so müßte diese dann eine Arbeit leisten können, die dreimal so groß ist wie ihre Gesamtenergie. Das ist an und für sich ungeheuer unwahrscheinlich, es hätte zur Folge, daß schon bei nicht bedeutender Abgabe äußerer Arbeit eine meßbare Abkühlung auftreten würde, und es widerspricht schließlich unserer mit Hill übereinstimmenden Feststellung, daß die Arbeit des Muskels bei der anaeroben Kontraktion bis zu 100% der gebildeten Wärme, aber auch nicht mehr, beträgt. Nach Weizsäcker[1]) können wir diesen anaeroben Kontraktionsvorgang der „Kontraktionsphase" in Sauerstoff völlig gleichsetzen. Führt das also schon zu einem Widerspruch, so entsteht ebenfalls einer gegenüber der Hillschen Beobachtung, daß schätzungsweise die Wärme, die in Sauerstoff der Kontraktion nachfolgt, von gleicher Größe ist wie die Kontraktionswärme. Verbrennt die Milchsäure, so müßten, da in Summa Kohlehydrat verbrannt wird, die an 3700 noch fehlenden cal in der Erholungsperiode auftreten, also pro 1 g Milchsäure 3700 — 400 = 3300 cal. So ungenau auch die Hillsche Schätzung sein mag, so verdient doch seine Bemerkung volles Vertrauen, daß ein solcher Überschuß der Erholungswärme ihm keinesfalls hätte entgehen können. Übrigens hätte man dies Ergebnis schon aus Peters' Zahlen entnehmen können, und wohl nur die Unstimmigkeiten in seinen Ergebnissen haben die englischen Forscher veranlaßt, sich neuerdings der „Verbrennungstheorie" der Milchsäure anzuschließen.

Auf der anderen Seite lag die wichtige Mitteilung von Parnas vor, daß in der Erholungsperiode des Muskels ein Mehrverbrauch von Sauerstoff auftritt, der ganz genau so groß ist, wie für Verbrennung der Milchsäuremenge, die gleichzeitig im Muskel schwindet, erfordert wird. Gibt es überhaupt eine Möglichkeit, diesen Befund mit dem soeben erörterten zu vereinigen? Soviel ich sehe, nur einen einzigen: der Sauerstoff, obwohl in äquivalenter Menge zur Milchsäure verbraucht, dürfte doch nicht zu ihrer Verbrennung oder der von entsprechenden Kohlehydraten dienen, sondern zum überwiegenden Teil zum Aufbau von peroxydartigen Verbindungen und infolgedessen eine sehr viel kleinere Wärmebildung veranlassen als bei Verbrennungsprozessen. Dieser einzigen Möglichkeit habe ich in der angeführten Mitteilung den Boden entzogen, deren Ergebnisse ich auch jetzt wieder habe bestätigen können,

[1]) Journ. of physiol. **48**, 396. 1914. Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss. Abt. B 2, 1917.

daß der respiratorische Quotient der Erholungsperiode gleich 1 ist. Der Sauerstoff dient also tatsächlich zur Verbrennung von Milchsäure oder Kohlehydraten. Es blieb mir somit nichts anderes übrig, als meinerseits zu prüfen, ob in der Erholungsperiode Milchsäureschwund und Sauerstoffverbrauch übereinstimmten. Dabei mußte ich Wert darauf legen, die Milchsäureanhäufung unter denselben Umständen vorzunehmen, unter denen in der vorigen Arbeit die Wärme- und Arbeitswerte bestimmt waren. Das war auch unschwer möglich.

Mein Ergebnis ist denn nun, das sei hier vorausgeschickt, ganz anders als das von Parnas: Ein Teil, wie wir sehen werden, in allen regulären Versuchen sicher der größte Teil der Milchsäure verschwindet anaerob, und gleichzeitig erfahren auch die thermischen Beobachtungen von Parnas und die daran geknüpften Überlegungen eine weitgehende Korrektur. War nämlich die Vorstellung, daß die Milchsäure bei der Erholungsoxydation restlos verbrennt, in chemischer Hinsicht befriedigend, so wurde damit gleichzeitig ein thermodynamisches Rätsel aufgegeben. Denn Parnas maß in seiner interessanten Arbeit außer Sauerstoffverbrauch und Milchsäureschwund in der Erholungsperiode auch die Wärme und schloß aus der gemessenen Wärmeabgabe gegenüber der aus dem Sauerstoffverbrauch berechneten, daß neben der Oxydation ein endothermer Vorgang physikalischer Natur sich abspielen müßte von einer negativen Wärmetönung mindestens gleich der halben Verbrennungswärme der verschwindenden Milchsäure. Eine solche Annahme aber bietet, worauf ich in der erwähnten Mitteilung schon aufmerksam machte, eine außerordentliche Schwierigkeit; sie müßte zu der Verlegenheit führen, für den Muskel eine völlig unbekannte Form physikalischer Energiespeicherung in Anspruch zu nehmen. Durch die folgenden Messungen wird dieses Rätsel wenigstens insofern befriedigend gelöst, als der in Rede stehende physikalische Vorgang in Wirklichkeit nur etwa $^1/_{20}$ der Verbrennungswärme der Milchsäure zum Verschwinden bringt, wenn wir die chemischen Vorgänge beim Erholungsvorgang in Rücksicht ziehen. Alle diese Versuche wurden an Gastrocnemien, meist von Esculenta ausgeführt.

1. Methodisches.

Da über Milchsäurebestimmung und Versuchsbehandlung der Frösche in der vorhergehenden Arbeit das Nötige gesagt ist, ist hier nur etwas über die Sauerstoffmessungen anzugeben. Diese geschahen nach der Methode von Warburg-Siebeck mit einzelnen Modifikationen. Ebenso wie Parnas hing ich die Muskeln frei im Gefäß auf. Um die Atmung unabhängig von der Diffusionsgeschwindigkeit des Sauerstoffs zu machen[1]), wurden die Gefäße mit reinem Sauerstoff gefüllt. Die benutzten Atmungsgläschen sind in Abb. 1 abgebildet. Ich verwandte zwei Gefäßgrößen für verschieden große Muskeln von 17 ccm und 14 ccm Rauminhalt. In die trichterförmige Vertiefung der Gefäße kam Ringerlösung (0,3 ccm),

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. **175**, 20. 1919.

n-Natronlauge (0,4 ccm) wurde auf den Gefäßboden gefüllt. Die große Oberfläche sicherte eine rasche Absorption der abgegebenen Kohlensäure, ohne daß die Gefäße geschüttelt zu werden brauchten. Dies ist sehr vorteilhaft, weil alle mit dem Schütteln verbundenen Ungenauigkeiten bei den 1—2 Tage fortgesetzten Atmungsmessungen so in Wegfall kommen. Die Muskeln wurden an einem Seidenfaden, der durch die Achillessehne gezogen war, am Glashaken aufgehängt. Der Faden war so lang gewählt, daß das dicke Ende des Muskels auf dem Rande des Trichters aufruhte, ohne ihn abzuschließen oder bis in die Ringerlösung zu tauchen. Anfangs wurde der Muskel mit einer Gazehülle umwickelt, um nicht an der Wand anzukleben; dadurch traten aber mehrmals Unregelmäßigkeiten bei der Erholung auf, so daß ich späterhin darauf verzichtete und das Ankleben an der Wand durch größere Geschicklichkeit beim Zusammensetzen der Gläschen verhinderte.

2. Erholungssauerstoffverbrauch nach erschöpfender elektrischer Reizung des Muskels.

Der Vergleich des Sauerstoffverbrauchs der Erholung mit dem Milchsäureschwund wird durch die Feststellung Parnas' ermöglicht, daß der Muskel, der indirekt bis zur Ermüdung gereizt wird, anschließend eine Zeitlang einen Mehrverbrauch von Sauerstoff aufweist, der wieder zur Norm zurückkehrt, wenn die im Muskel angehäufte Milchsäure verschwunden ist. Der gesamte Mehrverbrauch an Sauerstoff gegenüber dem Ruheumsatz wird in Milligramm umgerechnet und mit der verschwundenen Milchsäure verglichen: 96 mg Sauerstoff (3 Mol.) wären erforderlich, um 90 mg (1 Mol.) Milchsäure zu verbrennen. In den allgemeinen Voraussetzungen konnte ich Parnas' Beobachtungen bestätigen. Einschränkend ist zu bemerken, daß die Rückkehr der Atmung zur Norm bei frischgefangenen Fröschen die Regel bildet, bei anderen bleibt sie häufig ganz oder teilweise aus, und dies ist besonders oft der Fall, wenn das Ermüdungsmaximum der Milchsäure sehr hoch ist, so besonders bei Erschöpfung mit Einzelreizen. Bestimmte Froschkategorien zeigten dies Verhalten fast regelmäßig, andere dagegen nicht. Infolge dieser mangelnden Reversibilität der Atmungserhöhung gingen zahlreiche Versuche verloren, denn alle derartigen Messungen mußten verworfen werden. Dafür kommt es auch sehr auf die Temperatur an, bei der die Erholung stattfindet. Parnas hat sie bei 14° vorgenommen. Auch mir scheint das die geeignetste Temperatur zu sein. Über 20° war die Atmungssteigerung selten reversibel, aber auch bei 8°, wo sie sich etwas länger als bei 14° hinzieht, blieb die Rückkehr zur Norm häufiger aus. Sehr viel seltener ist die Atmung nach Ablauf der Erholungsperiode

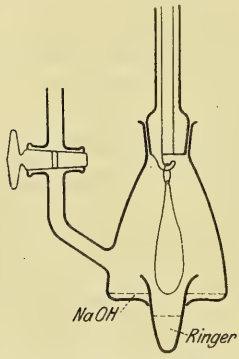

Abb. 1. Atmungsgläschen für Erholung des Muskels in Sauerstoff. In der trichterförmigen Vertiefung befindet sich Ringerlösung, auf dem Gefäßboden NaOH.

geringer als normal. Nur bei einer Anordnung — Ruheanaerobiose — tritt dieser Effekt fast regelmäßig ein. Erschwerend ist für eine genaue Berechnung der Umstand, daß die Rückkehr zur Ruheatmung nicht stets strictissime gilt. Die Atmung liegt dann in der auf die Erholung folgenden Periode zwar innerhalb der Schwankungsbreite, die sie in der Ruhe aufweist — und diese ist ziemlich beträchtlich —, aber man findet z. B. wenn man die Gastrocnemien desselben Frosches — den einen ermüdet, den anderen ungereizt — benutzt, daß dann doch öfters nach Ablauf der Erholung eine geringe Differenz dauernd bestehen bleibt. Ist nun der eine Gastrocnemius zur Milchsäurebestimmung verwandt, so kann man diesen Fall kaum vom normalen unterscheiden. Ich bin daher bei der Berechnung so vorgegangen, daß ich nicht die durchschnittliche Normalatmung, sondern die tatsächlich am Schluß gefundene, die in die physiologische Schwankungsbreite fällt, als Ruheatmung betrachtet habe, von der Vorstellung ausgehend, daß eine gewisse Alterierung der Ruheatmung durch die Reizung hervorgerufen sein könnte, dann aber auch von Beginn an vorliegen wird, wenn sie auch erst nach Ablauf der Atmungssteigerung in der Erholung manifest wird. In Tabelle 1 sind zwei Versuche angeführt, bei deren ersterem die der Erholung nachfolgende Atmung genau gleich der Ruheatmung des entsprechenden anderen Gastrocnemius ist, während im zweiten Fall die Rückkehr zur Atmung des parallelen Muskels nicht absolut ist, aber doch der nachfolgende O_2-Verbrauch in die normale Breite hineinfällt. Ist es nun überhaupt zulässig, den Erholungsmehrverbrauch von der Ruheatmung durch Substraktion beider Größen

Tabelle I. Vergleich von Ruhe- und Erholungsatmung des Gastrocnemius in Sauerstoff bei 14° C.

1. Indirekte tetan. Reizung 25 Min. (mit Pausen). 2. Gastrocn. vor Reizung entfernt. Gastrocn. je 0,65 g. (22. X.)

Zeit der O_2-Messung in Stdn.	Erholungsversuch		Ruheversuch	
	cmm O_2	cmm O_2 pro 1h	cmm O_2	cmm O_2 pro 1h
1h	51	51,0	—	—
15h 20′	388	24,0	193	(12,5)
16h 20′	399	11,0	203,5	10,5
17h 20′	408,5	9,5	214	10,5
19h	425	10,0	231	10,0
22h	458	11,0	263,5	11,0
24h 10′	483	11,5	287	11,5
In den letzten 8 Stdn.	84		83,5	

In 1 Std. 11 cmm O_2 oder auf 1 g u. 1h: 17 cmm O_2, Erholungsverbrauch: 483
ab 24,5 × 11 = 269
214 Mehrverbr.

Dazu für 30′ (Anfang) : 2 cmm O_2 = 239 cmm O_2. In 1 g 370 cmm = **0,53** mg O_2.

2. Indirekte tetan. Reizung 24 Min. 2. Gastrocn. ungereizt. Je 0,5 g (22. X.)

Zeit	Erholungsversuch		Ruheversuch	
	cmm O_2	cmm O_2 pro 1h	cmm O_2	cmm O_2 pro 1h
1h	36	36,0	—	—
4h	137	34,0	44	(11)
6h	196	29,5	59,5	7,7
7h	218	22,0	67	7,7
21h 20′	385	11,5	177	7,8
23h 20′	401,5	8,0	190	6,5
28h	447	9,5	227,5	7,8
30h	465	9,0	242	7,8
In den letzten 6h 40′	63,5		52,0	

Erholungsversuch am Schluß in 1 Std. 9,5 cmm O_2 oder in 1 g u. 1h 19 cmm O_2. (Ruheversuch in 1h 7,8 cmm O_2; in 1 g u. 1h 15,5 cmm O_2).

Erholungsverbrauch 465
ab $30{,}5 \times 9{,}5 =$ 289
176 cmm O_2
$+ {}^1/_2$h 19
195 cmm O_2

In 1 g 390 cmm $O_2 =$ **0,56** mg O_2 Erholungsverbrauch.

scharf zu trennen, um diese Differenz mit der Milchsäure zu vergleichen? Darüber müssen in erster Stelle die Versuche entscheiden und sie gestatten, die Frage im wesentlichen zu bejahen. Ganz streng dürfte dies wohl nicht der Fall sein: Es ist wahrscheinlich, daß auch der Ruheumsatz durch die Säuerung des Muskels alteriert wird, aber weil wir nicht wissen, in welchem Umfang und in welcher Richtung dies geschieht, können wir es nicht berücksichtigen.

In einer Reihe von Versuchen ging ich ähnlich wie Parnas vor: ein Schenkelpaar wurde indirekt bis zur völligen oder annähernden Ermüdung gereizt vermittels Durchströmung des Plexus ischiadicus, dann der eine Gastrocnemius auf Milchsäure verarbeitet, der andere zur Messung des Erholungssauerstoffs verwandt und nachdem die Atmung zum Ruhewert zurückgekehrt war, ebenfalls auf Milchsäure verarbeitet. Da die Erholung etwa 15—20 Stunden (bei tetanischer Reizung) oder 18—25 Stunden (bei Erschöpfung mit Einzelreizen) beansprucht, geschah dies also einen Tag später. Diese Anordnung gestattet nur wenig Vergleiche und ist auch dann nur mit einiger Genauigkeit zu verwenden, wenn die Gastrocnemien nicht allzu klein sind, etwa 1 g wiegen. Denn bei einem Milchsäuregehalt von 0,18% erhält man dann einen Jodverbrauch von 3—4 ccm; andererseits dürfen aber für die Sauerstoffmessungen die Muskeln auch nicht zu groß sein. Bis zu 1,3 g etwa habe ich keinen Einfluß auf die Erholungsatmung beobachtet; dagegen erschien mir bei Gastrocnemien von 1,4 g und darüber die Erholungsatmung durch mangelhafte Sauerstoffversorgung etwas beeinträchtigt, selbst in reiner Sauerstoffatmosphäre. Aus diesem Grunde habe ich häufig zur Bestimmung des Milchsäureanfangsgehaltes nicht den einen Gastrocnemius benutzt, sondern die gesamte Muskulatur der gereizten Schenkel, abgesehen von den beiden Gastrocnemien; diese beiden konnten dann zu Erholungsversuchen verwandt werden. Voraussetzung bei diesem Verfahren ist, daß die Froschschenkel bei Reizung des

Plexus ischiadicus gleichartig ermüdet werden, daß die Gastrocnemien am Schluß dasselbe Milchsäuremaximum aufweisen, wie die übrige Muskulatur im ganzen. Innerhalb der Bestimmungsfehler der Milchsäure ist das, wie ich feststellte, sowohl bei tetanischer wie bei Reizung mit Einzelschlägen der Fall, bei ersterer ergab sich für beide Gastrocnemien 0,18%, für die übrige Muskulatur ebenfalls 0,18%, bei Reizung mit Einzelschlägen im Gastrocnemius 0,26%, in den übrigen Schenkeln 0,268% Milchsäure. Auch bei Vergleich beider Gastrocnemien wird vorausgesetzt, daß sie nach erschöpfender Reizung das gleiche Milchsäuremaximum und denselben Erholungssauerstoffverbrauch haben. Ersteres ist genau der Fall; dagegen findet man bei der Erholung gelegentlich Differenzen im Sauerstoffverbrauch von etwa 10%, die wohl durch nicht völlig gleiche Behandlung der Muskeln vor Versuchsbeginn bedingt werden. Abgesehen von besonderen Versuchen mit isotonischer Kontraktion wurden die Gastrocnemien während der Reizung in ihrer natürlichen Position gelassen, die Schenkel nicht abgehäutet und erst nachher die Muskeln vorsichtig abpräpariert.

Zunächst muß die Größe des Ruheverbrauchs genau bestimmt sein. Diese ist, wie gesagt, in einem gewissen Bereich schwankend, doch wird dieser Bereich dadurch eingeengt, daß Frösche derselben Herkunft und Vorbehandlung meist einen ähnlichen Verbrauch zeigen. Bei den drei von mir benutzten Temperaturen schwankte der Ruheverbrauch, von einzelnen abnormen Fällen abgesehen, pro 1 g Gastrocnemius (Esculenta) in Sauerstoff bei 7,5° zwischen 7,0 und 11 cmm O_2 pro 1 Stunde, durchschnittlich 8—9 cmm; bei 14° zwischen 14 und 24 cmm O_2 pro 1 Stunde, durchschnittlich 17 cmm; bei 22° zwischen 28 und 48 cmm O_2 pro 1 Stunde, durchschnittlich 38 cmm; der Temperaturkoeffizient um 14° herum ist pro 10° etwa 3, doch geben die Muskeln verschiedener Frösche nicht immer genau den gleichen Wert.

Für die Ausrechnung der Versuche wird in der üblichen Weise[1]) der Sauerstoffverbrauch in der Versuchszeit in Kubikmillimeter berechnet und von diesem Wert der Ruheverbrauch in derselben Zeit in Abzug gebracht, dafür wird noch für die erste halbe Stunde nach der Reizung, während deren der Muskel sich schon in Luft oder Sauerstoff befindet, ehe die Messung beginnen kann, eine Korrektur hinzugefügt, die aus der Atmungsgröße der Anfangszeit berechnet wird. Wenngleich die Sauerstoffmessung selbst erheblich genauer als die Milchsäurebestimmung ist, so ist doch aus den angeführten Gründen auch hier mit einer nicht unbeträchtlichen Fehlerbreite zu rechnen.

Für einen Versuch (31. X.) gebe ich den Verlauf des Sauerstoffverbrauchs und die Berechnung ausführlicher an. Die Oxydationsgeschwindigkeiten sind in Abb. 2 eingetragen, die gestrichelte Linie entspricht dem Ruheverbrauch. Hinterschenkel mit Einzelinduktionsschägen (60 pro Minute, R.—A. 206 cm) von 10^h 23′ bis 10^h 53′ bis zur völligen Bewegungslosigkeit gereizt, dann abgehäutet. Gewicht jedes Gastrocnemius 0,7 g, Gewicht der übrigen auf Milchsäure verarbeiteten Muskeln der Hinterschenkel 5,8 g. In 5,8 g 34,7 ccm Jod corr. = 15,6 mg Milchsäure oder 2,68 mg pro 1 g. In 0,7 g Gastrocnemius 4,0 ccm Jod corr. = 1,8 mg oder 2,6 mg pro 1 g.

[1]) Vgl. Siebeck, Abderhaldens Handbuch 8, 12. 1914.

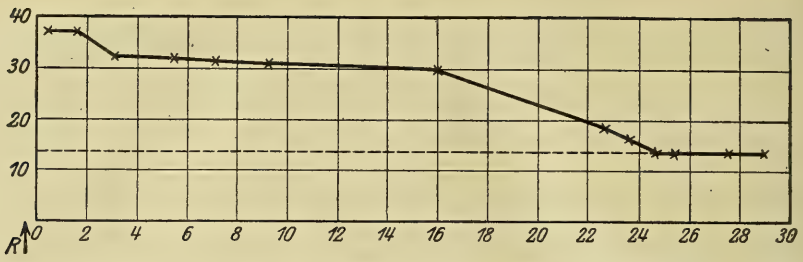

Abb. 2. Kurve der Atmungssteigerung nach erschöpfender Reizung mit Metronom. Abszisse: Zeit in Stunden. Ordinate: cmm O_2 pro 1 h (Oxydationsgeschwindigkeit). Die gestrichelte Gerade zeigt den Ruheumsatz an. R: Reizende.

Temp. 14°.

Zeit	cmm O_2	cmm O_2 pro 1 h	Zeit	cmm O_2	cmm O_2 pro 1 h
a. m. 11 h 30′					
p. m. 12 h 30′	37,5	37,5	a. m. 9 h 25′	695	30
1 h 30′	75	37,5	10 h 25′	714,5	19,5
4 h 30′	170	32	11 h 30′	732	16
5 h 30′	202	32	p. m. 12 h 30′	745	13
7 h 30′	266	32	1 h 30′	758	13
9 h 05′	319	33	4 h 30′	795	12,5

Endwert (1 h 30′ bis 4 h 30′) pro 1 h 12,5 cmm O_2 oder auf 1 g 18 cmm O_2

Gesamtwert im Versuch	795 cmm O_2
+ ½ Stunde zu Beginn	+ 19
	814
ab 29,5 h × 12,5 . . =	− 368
	446 cmm O_2

oder in 1 g Muskel 0,637 ccm O_2 = 0,91 mg.

Gastrocnemius nach Abschluß der Sauerstoffmessung auf Milchsäure verarbeitet.

0,25 ccm Jod corr. = 0,11 mg Milchsäure = 0,15 mg auf 1 g. Verschwunden 2,45 mg Milchsäure und 0,9 mg Sauerstoff pro 1 g.

Entsprechend dem oben geschilderten sind noch eine Reihe von Versuchen ausgeführt (vgl. Tab. II). Überall, wo eine Milchsäurebestimmung nach Ablauf der Erholungsperiode vorgenommen wurde, ergab sich ein Milchsäuregehalt, der dem Ruhewert genau gleich war: 0,01—0,02% (nur in einem Versuch, wo bei der Bestimmung eine Unregelmäßigkeit vorkam, und der deshalb ohne Bedeutung ist, 0,04%). Dies Resultat war nach vollständiger Erholung so konstant, daß ich wiederholt den Endwert nicht mehr bestimmte, sondern ihn aus den anderen Versuchen nach Ablauf der Atmungssteigerung in die Rechnung einsetzte (in der Tabelle in eckiger Klammer angegeben). Bis dahin ist also die durch Reizung angehäufte Milchsäure vollständig verschwunden und gleichzeitig ist dabei eine Sauerstoffmenge extra verbraucht worden, die trotz aller Schwankungen im ein-

Tabelle II. Vergleich von Milchsäureschwund und Erholungssauerstoff bei der Erholung (14°)

A. Milchsäurebestimmungen.

Nr.	Datum 1919—20	Reizdauer u. Art. [1])	Vorher: Milchsäure			Nachher: Milchsäure		
			Muskelart u. Gewicht [2])	mg Milchs.	mg in 1 g	Gastr. in g	mg Milchs.	mg in 1 g
1	31. X.	E. 30′: 1800	S. 5,8	15,6	**2,68**			
			G. 0,7	1,8	**2,6**	0,7	0,12	**0,15**
2	4. XI.	T. 60′	G. 1,2	2,4	**2,0**	1,2	0,18	**0,15**
3	29. X.	T. 20′	G. 0,8	1,65	**2,05**	0,8	0,35	**(0,4)**[3])
4	26. XI.	E. 45′: 3000	S. 10,1	28,5	**2,82**	0,95	0,2	**0,21**
5	8. XII.	E. 30′: 2400	S. 8,65	22,0	**2,55**	0,8	0,10	**0,12**
6	12. XII.	E. 40′: 2800	S. 10,35	26,8	**2,60**	0,95	0,13	**0,12**
7	10. X.	E. 65′: 6500	S. 4,8	17,4	**3,63**	0,40		[0,15]
8	22. X.	T. 65′	S. 5,1	11,5	**2,15**	0,50		[0,15]
9	21. I.	T. 9′	S. 17,8	16,6	**0,93**	1,55		[0,15]
10	7. I.	ton. T. 32′	G. 1,1	0,68[4])*	**0,62**	1,1		[0,12]
11	19. I.	ton. T. 17′	G. 1,1	0,81	**0,74**	1,1	ca.	[0,12]
12	20. III.	T. 12′	S. 6,0	9,7	**1,62**	0,6	0,05	**0,1**

B. Sauerstoffmessungen.

Nr.	Dauer des O_2-Versuchs	Ungefähre Zeit der Atmungssteigerung	cmm O_2 gesamt	Ruheverbrauch pro 1 h, aus Endzeit		cmm O_2-Mehrverbrauch (korrigiert)[5])	mg O_2 Erholung	pro 1 g Muskel	
				im Vers.	pro 1 g			mg O_2 Erholung	mg Milchsäureschwund
1	29 h	25 h	795	12,5	18,0	446	0,64	**0,91**	**2,45**
2	27 h 30′	20 h	956	19,6	16,3	545	0,78	**0,65**	**1,85**
3	28 h 10′	22 h	752	14,6	18,3	357	0,51	**0,64**	**1,85**
4	29 h 30′	23 h	873	15,0	16,0	428	0,61	**0,645**	**2,6**
5	23 h 45′	19 h	652	13,0	16,5	358	0,51	**0,84**	**2,4**
6	41 h 45′	23 h	1245	17,5	18,5	521	0,745	**0,78**	**2,48**
7	31 h 20′	26 h	551	7,7	18,0	320	0,457	**1,14**	**3,48**
8	30 h	21 h	465	9,0	18,0	235	0,336	**0,67**	**2,1**
9	27 h	22 h	742	18,5	12,0	259	0,37	**0,24**	**0,78**
10	25 h 30′	22 h	760	21	19,0	236	0,336	**0,305**	**0,56**
11	24 h 30′	20 h	790	23,6	21,0	220	0,315	**0,285**	**0,62**
12	22 h 20′	15 h	350	8,2	14,0	170	0,243	**0,405**	**1,52**

zelnen stets etwa $^1/_3$—$^1/_4$ so groß ist, als zur Verbrennung der Milchsäure benötigt wird, nämlich 3 Mol. O_2 (96 g) auf 3—4 Mol. Milchsäure (270—360 g). Das Vielfache des Milchsäureschwundes gegenüber dem Sauerstoff beträgt in den 10 Versuchen mit

[1]) E.: Einzelreize mit Metronom (dahinter Reizdauer und Zahl der Schläge im ganzen). T.: Tetanus mit Bernsteinunterbrecher (25 Unterbrechungen pro 1 Sek.). ton: isotonische Kontraktion des Gastrocnemius (abgelöst an der Achillessehne).

[2]) S: ganze Schenkel. G: Gastrocnemius zur Vorbestimmung der Milchsäure.

[3]) Ungenaue Bestimmung; für Berechnung in B. 3 : 0,2 mg angenommen.

[4]) Verluste durch zu starkes Erhitzen des Muskelextrakts.

[5]) Korrektur für die erste halbe Stunde vor Beginn der Messung.

isometrischer Ermüdung: 2, 9; 3, 0; 3, 1; 4, 3; 3, 0; 3, 4; 3, 3; 3, 3; 3, 5; 4, 0; Durchschnitt **3, 4**. Dieses durchaus unerwartete Resultat, das in allen regelmäßig verlaufenden, d. h. zum Ruhewert zurückkehrenden Erholungsversuchen wiederkehrte, galt es noch, nach verschiedenen Richtungen weiter zu verfolgen.

Ist der Erholungssauerstoff mit dem Milchsäureschwund fest gekoppelt, d. h. schwinden Sauerstoff und Milchsäure in einem völligen Parallelismus miteinander? Soweit die Genauigkeit der zur Verfügung stehenden Methode es zuläßt, läßt sich diese Frage bejahen. Es wurde nach erschöpfender Reizung die Schenkelmuskulatur außer den beiden Gastrocnemien direkt auf Milchsäure verarbeitet, diese beiden zu Atmungsmessungen benutzt, im Verlauf der Erholung der eine, und nach Ablauf derselben der andere auf Milchsäure verarbeitet. Dabei habe ich zweimal die Erholung des ersten annähernd, aber nicht ganz vollständig abgewartet, um zu sehen, ob der Milchsäureschwund vielleicht dann schon abgeschlossen ist, oder umgekehrt sich etwas länger hinauszieht. Beides ist nicht der Fall. Es ergibt sich vorzüglich genau, daß entsprechend der noch nicht ganz abgelaufenen Atmungssteigerung ein sehr geringer Mehrgehalt an Milchsäure gegenüber dem Endwert vorhanden ist. (Vgl. 2 u. 3, Tab. III.) Danach erscheint eine Verkoppelung beider Prozesse nicht zweifelhaft. In der Tabelle III sind drei solche Versuche angeführt. (Die untereinander stehenden Reihen einer Versuchsnummer entsprechen der teilweisen und abgelaufenen Erholung.)

Tabelle III. Zeitlicher Ablauf von Milchsäureschwund und Atmungssteigerung.

Nr.	Datum	Reizart	Schenkelgew. g	Milchsäuremenge mg	Milchsäure mg pro 1 g	Gastr.-Gewicht g	Atmungszeit	cmm O_2-Verbrauch (+ corr.) im ganzen	cmm O_2 Ruheverbrauch (abzuziehen)	Nachher Milchsäuremenge mg
1	26. XI.	E: 45′	10,1	28,5	2,82	0,95	7 h 45′	294	116	1,8
							29 h 45′	873	445	0,2
2	12. XII.	E: 40′	10,35	26,8	2,60	0,95	15 h	707	262	0,47
							41 h 45′	1245	724	0,13
3	8. XII.	E: 30′	8,65	22,0	2,55	0,8	15 h 15′	526	198	0,19
							24 h	670	312	0,10

Tabelle IIIa.

Nr.	Erste Periode			Zweite Periode		
	Zeit	Milchsäureschwund in mg pro 1 g	Erholungssauerstoff mg pro 1 g	Zeit	Milchsäureschwund in mg pro 1 g	Erholungssauerstoff mg pro 1 g
1	7 h 45′	**0,9**	**0,27**	22 h	**1,7**	**0,375**
2	15 h	**2,2**	**0,67**	26 h 45′	**0,34**	**0,11**
3	15 h 15′	**2,3**	**0,585**	8 h 45′	**0,12**	**0,054**

Wir fragen weiter: Ist das Verhältnis von Sauerstoff : Milchsäure unveränderlich? Diese Frage ist schwerer zu beantworten. Wie die Ermüdung stattfindet, ob durch Einzelreize oder Tetani, ob sie ganz vollständig ist oder nicht, macht keinen sichtbaren Unterschied (vgl. die Tab. II). Wir können aber auch die Erholung der gemeinsam gereizten Gastrocnemien sich bei zwei verschiedenen Temperaturen vollziehen lassen und sehen, ob trotzdem der Mehrverbrauch an Sauerstoff in beiden Fällen übereinstimmt und mit dem Milchsäuregehalt der ermüdeten Muskulatur in dem oben genannten Verhältnis steht. Als einzige für diese Versuche geeignete Temperaturdifferenz erwies sich die zwischen 7,5° und 14°, da bei 20—22° die Restitution meist unvollständig blieb; von etwa 8 Versuchen mit Esculenten gelang es nur in einem Fall,

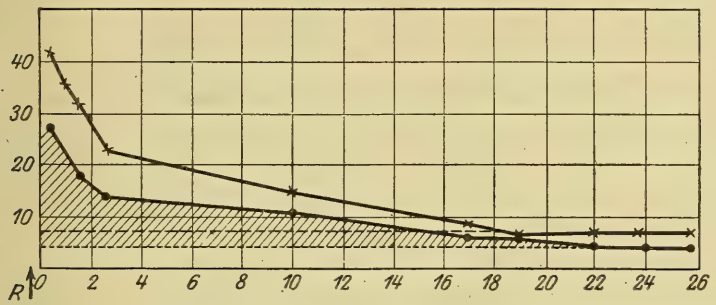

Abb. 3. Kurven der Atmungssteigerung nach tetanischer Ermüdung: Abszisse: Stunden. Ordinate: cmm O_2 pro 1 h. Erholung bei 14° ×—×, bei 7,5°●—●. Die entsprechenden gestrichelten Geraden geben den Ruheumsatz an. Das schraffierte Feld zeigt den Erholungssauerstoff bei 7,5° an. R: Reizende.

bei 20,5° und 14° gleichmäßig eine völlige Erholung zu erzielen. Das Ergebnis ist nicht ganz eindeutig, weil die zur Verfügung stehenden Frösche (oft nur Temporarien) vielfach Unregelmäßigkeiten bei der Erholung aufwiesen. Doch ergab sich in den genauen Versuchen fast stets, daß bei der tiefen Temperatur (7,5°) der Mehrverbrauch an Sauerstoff 10—20% geringer war. Dabei verläuft die Erholung bei 7,5° stets ein wenig langsamer als bei 14°, aber die Verlangsamung entspricht doch keineswegs dem Temperaturkoeffizienten der Oxydationsgeschwindigkeit. An erster Stelle wird die Geschwindigkeit also durch die Konzentration der anwesenden Milchsäure bedingt. Ein solcher Versuch ist auf Abb. 3 abgebildet. Vier derartige Versuche neben zwei Ruheversuchen sind auf Tabelle IV aufgeführt. In dem einzigen gelungenen Vergleich von 20,5 und 14° dagegen war der Mehrverbrauch bei 20,5° und 14° gleich (Vers. 7). Nach alledem ist es ganz gut möglich, daß sekundäre Komplikationen für die Differenzen im Erholungssauerstoffverbrauch verantwortlich sind. Immerhin ergibt sich eine gewisse Wahrscheinlichkeit, daß ein Mehrverbrauch in der Erholung bei höherer

Tabelle IVa. Erholungs- (und Ruhe-) Atmung bei 7,5° und 14,2° (und 20,5°).

Nr.	Datum 1920	Reizung	Muskelgewicht	Versuchszeit	14,2° cmm O_2 gesamt	14,2° stdl. Ruheverbrauch	14,2° cmm O_2 corr. Erholungssauerstoff	7,5° cmm O_2 gesamt	7,5° stdl. Ruheverbrauch	7,5° cmm O_2 Erholung
1	13.I.	ungereizt	0,7	14 h 40′	177	12,1	—	88	6,0	—
2	17.I.	„	0,44	5 h 15′	43	8,1	—	22,5	4,3	—
3	11.I.	T:8′	0,62	24 h	463	12,6	**176**	280	6,5	**133**
4	13.I.	T:1 h 20′	1,4	24 h	1143	22,7	**375**	666	9,8	**337**
5	22.I.	T:30′	0,7	21 h 15′	568	13,7	**277**	326	4,7	**226**
6	23.I.	T:25′	0,47	24 h 30′	362	7,5	**178**	262	4,4	**154**
7	20.III.	T:15′	0,5	28 h 40′	20,5°: 676	17,0	**189**	14,2°: 508	10,5	**193**

Tabelle IVb.

Nr.	14,2° mg O_2 pro 1 g (Erholung)	7,5° mg O_2 pro 1 g (Erholung)	% Differenz
3	0,407	0,307	25
4	0,383	0,343	10
5	0,565	0,462	18
6	0,541	0,467	14
7	0,551	20,5° : 0,541	—

Temperatur gegenüber niederer als Regel auftritt, auch im Hinblick auf Versuche Weizsäckers[1]), daß der Sauerstoffverbrauch des Herzens, der einer bestimmten Arbeit entspricht, bei höherer Temperatur anwächst, während ja, wenigstens beim Skelettmuskel, die initiale Wärme ein umgekehrtes Verhalten zeigt und in geringerem Grade auch die Milchsäurebildung. Wenn beim Herzen der gleiche Zusammenhang vorliegen sollte wie beim willkürlichen Muskel, so spricht das dafür, daß die gleiche Milchsäuremenge bei höherer Temperatur mit einem vermehrten Sauerstoffaufwand verschwindet. Bei 10° Temperaturerhöhung beträgt am Herzen die Differenz etwa 30%, was ungefähr mit unseren Zahlen übereinstimmen könnte.

Eine weitere Variation war die Erholung nach isotonischer Ermüdung. Diese Versuche durften ebenfalls nicht bis zur völligen Erschöpfung durchgeführt werden, da sonst die Gefahr unvollständiger Erholung bestand und können daher auch keine ganz so große Genauigkeit beanspruchen. Prinzipiell ist das Resultat jedenfalls kein anderes. Es wird weniger als die Hälfte des zur Verbrennung erforderten Sauerstoffes während der Restitution verbraucht (Vers. 10 u. 11, Tab. II). Immerhin bleibt auch hier die Möglichkeit, daß der Sauerstoffverbrauch unter diesen Umständen etwas größer ist.

[1]) Sitzungsberichte der Heidelberger Akademie, Abt. B, 1914.

Parnas' abweichende Ergebnisse: bei Erholung nach tetanischer Ermüdung sei der Sauerstoffmehrverbrauch dem zur Oxydation der verschwindenden Milchsäure erforderlichen genau gleich, kann ich mir nicht erklären. Es muß sich dabei um atypische Fälle handeln, die keine Verallgemeinerung in dem Sinne zulassen, daß sie den normalen Vorgang in Hinsicht der Energetik und des Oxydationsmechanismus des arbeitenden Muskels darstellen. Die merkwürdige Regelmäßigkeit und Exaktheit der Resultate dieses Forschers läßt die Vermutung aufkommen, daß unter bestimmten, von mir allerdings nie beobachteten Umständen die Milchsäurerückbildung in Wegfall kommen kann und dann die Milchsäure tatsächlich völlig verbrennt. Aber auch, wenn das der Fall sein kann, so sind auch dann diese Versuche als abnorm anzusehen, da ihre Einordnung in den Mechanismus der Muskelaktion mit den übrigen energetischen Daten zu den bereits in der Einleitung erwähnten Widersprüchen führt.

3. Erholung nach Ruheanaerobiose. Wir haben nun noch eine Möglichkeit, um Milchsäure im Muskel verschwinden zu lassen, indem wir dieselbe reizlos durch Versetzen des Muskels unter Sauerstoffmangel anhäufen und den Muskel dann in Sauerstoff übertragen. Daß auch in diesem Fall die Milchsäure schwindet, ist weder von den englischen Autoren, noch, soweit ich sehe, auch sonst jemals nachgewiesen worden; und überhaupt ist dieses interessante Phänomen der reizlosen anoxybiotischen Milchsäureanhäufung im Muskel noch ganz ungenügend erforscht. In der Tat können wir den Muskel etwa 15—20 Stunden bei 14° oder 6 Stunden bei 22° unter anaeroben Bedingungen halten — längere Expositionszeiten habe ich nicht versucht —, übertragen wir ihn dann in Sauerstoff, so verschwindet die Milchsäure etwa mit der gleichen Geschwindigkeit und nach dem gleichen Gesetz, als wenn sie durch Ermüdung angehäuft wäre. Und hierbei wird die Atmung ebenfalls gesteigert gerade um denselben Betrag, wie bei dem Milchsäureschwund der Ermüdung. Der Mehrverbrauch an Sauerstoff ist auch dann $^1/_3$—$^1/_4$ des zur Oxydation der verschwindenden Milchsäure erforderlichen. Ganz unschädlich ist der anhaltende Sauerstoffentzug für die Muskeln nicht; im Gegensatz zu den Ruhewerten nach Ermüdung sinkt nämlich nach abgelaufener Erholung der Ruheverbrauch mit der Zeit unter die Norm. Dies ist für die Ausrechnung der Versuche etwas störend, denn die Steigerung läßt sich so nur durch Abzug vom normalen Durchschnittswert, nicht vom Endwert der Atmung berechnen. Aber diese Schwierigkeit ändert prinzipiell nichts am Resultat.

Die Resultate sind in Tabelle V enthalten. Die Versuchstemperatur war 14°. Um jede Milchsäurebildung durch Reizung bei der Tötung des Frosches usw. zu verhindern, wurden in Versuch 1 und 2 die Frösche vorher curaresiert.

Tabelle V. Sauerstoffverbrauch und Milchsäureschwund nach Anaerobiose.

Nr.	Datum 1919—20	Zeit u. Temp. der Anaerobiose	Muskelgewicht	mg Milchsäure vor Erh.	mg Milchsäure nach Erh.	Zeit des Sauerstoffversuchs	cmm O_2 gesamt	cmm O_2 pro 1 h Ruheverbrauch	cmm O_2 Mehrverbrauch (corr.)	pro 1 g Muskel: mg O_2 Erholung	pro 1 g Muskel: mg Milchsäureschwund
1	17. XII.	22°: 6 h	1,05	0,585[1])*	0,135	18 h 30′	482	18,5	142	**0,193**	**0,43**
2	21. XII.	14°: 17 h	1,1	0,83	[0,15]	10 h 45′	324	18,5	124	**0,160**	**0,60**
3	8. I.	14°: 19 h	1,0	0,9	0,34	8 h 45′	279	17,2	129	**0,185**	**0,56**

Die Anaerobiose wurde einfach so bewirkt, daß die beiden Gastrocnemien eines Frosches in ausgekochter Ringerlösung luftdicht in Wägegläschen verschlossen in den Thermostaten gelegt wurden. Nachdem der Sauerstoff veratmet ist, liegen die Muskeln in Stickstoff. Die Anaerobiose setzt also erst allmählich ein und ein Teil der gebildeten Milchsäure diffundiert in die Ringerlösung. Beides ist für die Versuche ohne Belang, weil ja beide Muskeln in derselben Lösung liegen, am Schluß also gleichen Milchsäuregehalt besitzen, der in dem einen bestimmt wird, im anderen unter Oxydationssteigerung entfernt wird. Nur dürfen diese Zahlen nicht mit den Anaerobiosewerten der Milchsäure in der vorigen Arbeit verglichen werden.

Bei der Anaerobiose des Muskels finden wir also ein Verhalten, das bisher bei allen anderen tierischen Organen und Zellen, wo man danach gesucht hat, vermißt wurde[2]): die Bildung eines intermediären Produktes, das sich anhäuft und nachher in Sauerstoff unter Atmungssteigerung verschwindet. Und wie steht es mit der Menge der sich anaerob anhäufenden Milchsäure? In der vorigen Arbeit sahen wir, daß bei 22° in 24 Stunden pro 1 g Muskel etwa 4,5—5 mg Milchsäure auftreten, und zwar mit konstanter Geschwindigkeit. In einer Stunde also 0,18—0,2 mg. Früher habe ich bei derselben Temperatur den Sauerstoffverbrauch intakter Muskeln in der Ruhe in Sauerstoffatmosphäre bestimmt[3]). Es ergab sich, ebenso wie in einigen Versuchen der vorliegenden Arbeit, pro 1 g Muskeln 28—48 cmm, durchschnittlich 40 cmm = 0,057 mg O_2; unter diesen Umständen aber häuft sich keine Milchsäure an. (Die Atmung ist unabhängig vom Sauerstoffdruck, sie bleibt zeitlich konstant, während Milchsäureanreicherung zu einer Atmungssteigerung Anlaß geben würde u. dgl.) Es wird mithin in der Anaerobiose viel mehr Milchsäure gebildet, als dem in Aerobiose in gleichen Zeiten verbrauchten Sauerstoff entspricht, und zwar, wie man aus diesen Zahlen ersieht, 3—4mal so viel, als dieser Sauerstoff verbrennen würde. Ja, wir haben hier eine Art anaerober „intramolekularer Atmung" vor

[1]) Verluste durch Eindampfen.

[2]) Vgl. O. Meyerhof, Sitzungsberichte d. Heidelberger Akademie 1912 B. Arch. f. d. ges. Physiol. **146**, 175. 1912.

[3]) Arch. f. d. ges. Physiol. **175**, 20. 1919.

uns, so etwas, wie einen energetischen Ersatz der Sauerstoffatmung, besonders wenn wir berücksichtigen, daß die Milchsäure mit einem höheren Wärmewert entsteht als der thermochemischen Spaltungswärme. Auch wenn wir mit dem (unserer Ansicht nach durch Abgabe von Milchsäure in die Lösung verringerten) kalorischen Quotienten der Ruheanaerobiose von 280 cal rechnen, so entstehen in 1 Stunde pro 1 g Muskeln bei 22° in der Anaerobiose etwa **0,05** cal, in Sauerstoff dagegen, wenn die 0,057 mg O_2 zu Kohlenhydratverbrennung dienen, knapp 0,2 cal. Im ersten Fall immerhin gut $^1/_4$, während wir die Spaltungswärme der Milchsäure zu etwa $^1/_{40}$ der Verbrennungswärme des Zuckers annehmen müssen; es wird also anaerob mindestens 10 mal soviel Wärme frei, als sich in gleichem Zeitraum bei Oxydation von Glucose für den anaeroben Übergang zu Milchsäure berechnet. Aber ein anderer Gesichtspunkt neben dem energetischen verlangt ebensosehr unsere Aufmerksamkeit: Der Verbrauch einer bestimmten Menge Sauerstoff verhindert die drei- bis vierfache Menge Milchsäure am Entstehen. Die Milchsäure kann also nicht ein bloßes sich anhäufendes intermediäres Produkt sein — dann könnte aus Gründen der Massenwirkung in der Anaerobiose allenfalls weniger, aber jedenfalls nicht mehr auftreten als bei oxydativer Fortschaffung; und wieder haben wir die auffällige Beziehung, daß drei Moleküle Sauerstoff hier zwar nicht für die Wegschaffung, aber für den sehr ähnlichen Vorgang des „Nichtauftretens" von 3—4 Molekülen Milchsäure verantwortlich sind. Für die Anaerobiose bei 14° liegen die Verhältnisse genau ebenso. Nach Fletcher und Hopkins werden in 22 Stunden bei 16° anaerob pro 1 g 1,15 mg Milchsäure gebildet, in einer Stunde also **0,053** mg. Ich selbst finde auch hier erheblich höhere Werte, und zwar bei 14° pro 1 ^{h} **0,065** mg Milchsäure. Bei 14° wird in Sauerstoff durchschnittlich 17 cmm O_2 pro 1g = **0,025** mg Sauerstoff verbraucht. Auch dann verhindert der Sauerstoff die dreifache Menge Milchsäure am Entstehen.

Schließlich setzen wir auch noch die Menge des nach der Anaerobiose mehrverbrauchten Sauerstoffes zu dem durch die Anaerobiose in Wegfall gekommenen aus unseren Versuchen in Beziehung. Da die Zeit des kompletten Sauerstoffmangels in unseren Erholungsversuchen aus den oben angeführten Gründen nicht direkt festzustellen ist, können wir diese Zeit aus dem Milchsäuregehalt ungefähr berechnen, daraus die für sie in Wegfall gekommene Menge Sauerstoff ermitteln und mit dem gemessenen Mehrverbrauch der Erholung vergleichen.

Bei 14° C finden wir (Vers. 3, Tab. V) am 8. I. 0,9 mg Milchsäure auf 1 g, wovon aber nur 0,56 mg nachher verschwinden. Dies entspricht, wenn wir 0,065 mg als Stundenwert der Milchsäurebildung annehmen, einer kompletten Anaerobiose von 8,5 Stunden. (Gesamtdauer des Versuches 19 Stunden.) In 8,5 Stunden werden pro 1 g 17 × 8,5

= 145 cmm = 0,21 mg O_2 verbraucht. Der Mehrverbrauch in unseren Versuchen beträgt 0,185 mg O_2. Am 21. XII. (Vers. 2) haben wir 0,6 mg Milchsäureschwund, was 9 Stunden kompletter Anaerobiose entspricht (Gesamtversuchsdauer 17 Stunden) = 155 cmm O_2 = 0,22 mg; beobachtet **0,16** mg O_2. Am 17. XII. (Vers. 1) bei 22° 0,43 mg Milchsäureschwund pro 1 g (etwas zu geringe Milchsäurezahl!). Dies entspricht bei 0,18 mg Stundenwert einer Anaerobiose von $2^1/_2$ Stunden bei 22° (totale Versuchsdauer 6 Stunden); bei einem Verbrauch von 40 cmm O_2 bei 22° = 100 cmm = 0,14 mg. Beobachtet 0,193 mg Mehrverbrauch. Berücksichtigt man die ganz unsicheren Daten für die Berechnung, so sieht man, daß etwa der in der Anaerobiose in Wegfall gekommene Sauerstoff während der Erholung nachgeatmet wird. Und dies entspricht genau dem Verhalten des Muskels bei der Tätigkeit, wenn wir hier durch Anaerobiose Ermüdung und Erholung voneinander trennen. Denn auch dann wird ja, nach allem was wir wissen, ebensoviel Sauerstoff im ganzen auf die Arbeitsleistung verwandt, als wenn die Tätigkeit direkt in Sauerstoff vor sich gehen würde.

Man kann sich dem Eindruck nicht entziehen, daß eine bestimmte Sauerstoffmenge mit der Wegschaffung jeglicher anaerob angehäuften Milchsäure verknüpft ist. Wenn auch manches, wie wir sahen, dagegen spricht, daß eine streng stöchiometrische Beziehung vorliegt und eine durch manche Umstände, besonders die Erholungstemperatur, bedingte Schwankung um eine Mittelzahl herum nicht unwahrscheinlich ist, wollen wir hier doch ein solches stöchiometrisches Verhältnis als Idealtypus des sich abspielenden Vorganges voraussetzen. Dieser wäre dann nach den auf die verschiedenste Weise gewonnenen Zahlen so zu formulieren, daß 3 Mol. Sauerstoff mit dem Verschwinden von 3 (oder 4) Molekülen Milchsäure verknüpft sind, oder anders ausgedrückt, daß von 3 (bzw. 4) anwesenden Milchsäuremolekülen eines verbrennt, während 2 (oder 3) andere anaerob verschwinden [1]). Denn das eine Molekül Milchsäure oder

[1]) Der besseren Übersichtlichkeit wegen habe ich in den folgenden Formeln das Verhältnis 3 Mol. O_2 : 3 Mol. Milchsäure zugrunde gelegt; aus theoretischen Gründen müßte man aber 3 Mol. O_2 : 4 Mol. Milchsäure als den „Idealtyp" auffassen. Die Experimente ergeben im Durchschnitt recht genau die Mitte von beiden bei 14°. Wir sahen indes, daß bei 8° meist 10—20% weniger Sauerstoff verbraucht werden, ferner daß die Milchsäurewerte alle als um 4% zu klein zu betrachten sind (Einleitung der vorigen Arbeit); schließlich ist als Ideal die geringste Sauerstoffmenge anzusehen, mit der die Milchsäure vollständig verschwinden kann. Denn dies entspricht dem günstigsten Nutzeffekt der Oxydationsenergie und entsprechend dem besten „thermischen Wirkungsgrad" des Muskels. Andererseits führt jede Beeinträchtigung der normalen Restitution zu einem Mehrverbrauch an Sauerstoff, im energetischen Sinn zu einer Vergeudung. Wenn wir annehmen, daß dies letztere in gewissem Grade bei jeder Erholung vorkommt, ist der untere Grenzwert des Sauerstoffs der Berechnung zugrunde zu legen.

ein Kohlenhydratäquivalent von ihm verbrennt in der Tat; wir finden den respiratorischen Quotienten in der Erholungsperiode gleich 1. Was wird aus den anderen? Darüber kann nur weitere Experimentalforschung Auskunft geben[1]). Wir wollen vorläufig als Arbeitshypothese [mit Embden[2])] annehmen, daß sie sich zu Hexosediphosphorsäure kondensieren. Der Vorgang spielt sich dann, wenn wir 3 O_2 : 3 Milchsäure rechnen, nach der Gleichung ab:

$$\text{I. } 3\,C_3H_6O_3 + 2\,H_3PO_4 + 3\,O_2 = 3\,CO_2 + 5\,H_2O + C_6H_{10}O_4(H_2PO_4)_2.$$

Dieser Verlauf zeigt eine erstaunliche Analogie mit der Hauptphase der alkoholischen Gärung im Hefepreßsaft:

$$\text{II. } 2\,C_6H_{12}O_6 + 2\,H_3PO_4 = 2\,CO_2 + 2\,C_2H_5OH + 2\,H_2O + C_6H_{10}O_4(H_2PO_4)_2.$$

Während bei der Gärung ein Molekül Zucker in Alkohol und Kohlensäure gespalten wird und ein zweites sich zu Hexosediphosphorsäure umlagert, würde in unserem Fall 1 Mol. Milchsäure verbrennen und zwei (3) andere sich zu 1 (1,5) Mol. Hexosediphosphorsäure kondensieren. Und auch bei der Gärung scheint die Koppelung nicht so vollständig stöchiometrisch zu sein, als das ursprünglich nach Harden und Young den Anschein hatte. Euler und Johansson haben nachgewiesen, daß das Verhältnis Kohlensäure : Hexosephosphat sich während des Verbrauchs der Phosphorsäure allmählich verschiebt, was nicht unwahrscheinlich ist[3]).

Man könnte aus unseren Beziehungen 3 (4) Mol. Milchsäure : 3 Mol. Sauerstoff und $O_2 : CO_2 = 1$ auch die Folgerung ableiten, daß die ganze Milchsäure anaerob verschwindet, aber für 6 (8) verschwundene Mol. Milchsäure 1 Mol. Glucose verbrennt:

$$\text{III. } 6\,C_3H_6O_3 + C_6H_{12}O_6 + 6\,H_3PO_4 + 6\,O_2 = 6\,CO_2 + 12\,H_2O + 3\,C_6H_{10}O_4(H_2PO_4)_2.$$

Diese Formulierung ist sogar äußerlich noch eleganter, weil, wenn wir für den Zerfallprozeß der Kontraktionsphase die Formel akzeptieren:

$$\text{IV. } C_6H_{10}O_4(H_2PO_4)_2 + 2\,H_2O = 2\,C_3H_6O_3 + 2\,H_3PO_4;$$

in beiden Phasen gleich viel Phosphorsäure im Verhältnis zu Milchsäure in Reaktion tritt, während in der Formulierung I 1 Mol. Phosphorsäure übrigbleibt, ohne bei der Esterbildung verwandt zu werden. Indes, da wir über die Zwischenkörper des Zerfalls nichts wissen, so kommen vorläufig beide Darstellungen auf dasselbe hinaus, Formel III ist in der ersten enthalten, wenn wir annehmen, daß die Milchsäure auf dem Um-

[1]) Vgl. den Nachtrag.

[2]) Nach Embden ist die Milchsäurevorstufe Hexosediphosphorsäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. **93**, 94; **98**, 181.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **85**, 192. 1913.

wege über Glucose verbrannt wird. Andererseits muß schließlich natürlich in irgendeiner Weise Phosphorsäure übrigbleiben, weil allmählich alles Kohlenhydrat des Muskels verbrennt, während die Phosphorsäure oxydativ nicht angegriffen wird. Solange aber noch Glykogen vorhanden ist, würde auf Grund unserer ersten Formulierung anzunehmen sein, daß das übriggebliebene Phosphorsäuremolekül sich mit hydrolytisch abgespaltener Glucose verbindet[1]).

Indem der hypothetische Charakter dieser Erörterung nicht verkannt sein soll, sei noch auf einen Umstand hingewiesen, der die Analogie des Vorgangs mit der alkoholischen Gärung besonders nahelegt. Ich habe kürzlich gezeigt, daß das Koferment der Gärung in allen tierischen Organen vorhanden ist, ganz besonders reichlich aber in der Muskulatur, ferner aber auch, daß es ganz offenbar gleichzeitig ein Koferment der Atmung ist und daß eine Reihe von Umständen dafür sprechen, daß es in beiden Fällen der intermediären Bindung von Phosphorsäure an die oxydativ zerfallenden Moleküle dient[2]). Gedenken wir der merkwürdigen Beziehung, die im Muskel zwischen der Ruhemilchsäure und dem Ruhesauerstoffverbrauch vorliegt, sowie, daß die Ruhemilchsäure in derselben Weise entfernt wird wie die Ermüdungsmilchsäure, so ist die Vorstellung naheliegend, daß die Atmung in der Ruhe genau so vor sich geht wie in der Tätigkeit, daß hier wie dort in Gegenwart von Sauerstoff die durch die Anaerobiose zu zerlegenden Vorgänge ineinander geschoben sind. Die nach Gleichung IV gebildete Milchsäure tritt sofort wieder im Sinne der Formulierung I oder III in Reaktion und dieser Kreislauf Hexosephosphorsäure $\rightleftarrows$ Milchsäure unterhält in derselben Weise die Atmung in der Muskulatur, wie in der Hefezelle der Kreislauf Hexosephosphorsäure $\rightleftarrows$ Hexose die Gärung unterhält. Damit wäre es gelungen, die Ruheatmung dem Gärungsvorgang weitgehend zu parallelisieren und die Bedeutung des gemeinsamen Koferments tritt in ein helles Licht.

Diese merkwürdige Aufspaltung der Atmung des Muskels in zwei Phasen, die wir an anderen Organen vermissen, darf wohl als eine Spezialisierung eines generell übereinstimmenden Atmungsmechanismus im Dienste des Kontraktionsvorganges aufgefaßt werden. Ihre Bedeutung dürfte einmal darin zu suchen sein, daß anaerob überhaupt Arbeit geleistet werden kann, während sowohl bei direkter Verbrennung des Zuckers als auch auf dem geraden Weg Glucose → Milchsäure → Kohlen-

[1]) Merkwürdigerweise haben vor längerer Zeit Parnas und Baer, Biochem. Zeitschr. **41**, 386, 1912, rein spekulativ, ohne daß quantitative Daten bekannt waren, die Hypothese aufgestellt, daß 3 Mol. Milchsäure während der Muskelrestitution unter Kondensation zweier zu Glucose und Verbrennung des dritten verschwinden. Diese Vorstellung scheint mir prinzipiell zutreffend.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **101**, 166. **102**, 1. 1918; ferner Arch. f. d. ges. Physiol. **175**, 20. 1919.

säure die ausnutzbare Energie der anaeroben Phase zu gering sein würde; andererseits vermutlich darin, daß der Atmungsvorgang an derjenigen Stelle aufgespalten wird, wo eine maximale Menge Wasserstoffion zur Verfügung steht, besonders für den Fall, daß neben Milchsäure gleichzeitig Phosphorsäure frei wird (wobei angenommen wird, daß es bei der Milchsäurebildung in der Kontraktion vorwiegend auf das H Ion ankommt).

Schließlich sei erwähnt, daß auch die Atmung der zerkleinerten Muskulatur ähnlich gedeutet werden kann. Durch die Zerkleinerung wird im Muskel sehr schnell eine große Menge Milchsäure frei, und die Atmung ist dann, wie ich fand, unter optimalen Bedingungen auf das 12fache des Ruhewertes gesteigert. Auch hier hängt beides offensichtlich zusammen. Die Milchsäure löst die Atmungssteigerung aus, wie ihr Zusatz auch im schwach wasserextrahierten Muskel imstande ist, die Atmung um 50—100% zu erhöhen[1]). Nur dürfte die Verknüpfung beider Prozesse durch die Zerschneidung des Muskels gelockert sein und es gelingt der Sauerstoffatmung nicht, die Säure zum Verschwinden zu bringen, wahrscheinlich weil dann immer neue nachgebildet wird.

II. Kapitel.

Wärmebildung und Sauerstoffverbrauch in der Erholungsperiode.

Die Untersuchung wäre unvollständig, wenn nicht auch die Energetik der Erholungsperiode in Betracht gezogen würde. Verbrennt die Milchsäure bzw. das Kohlenhydrat während der Erholung mit dem normalen Verbrennungswert, so daß auf 1 ccm verbrauchten Sauerstoffs 5,0 g cal entfallen? Haben wir es mit einer Reversibilität der durch die Ermüdung ausgelösten Vorgänge zu tun, so kann das offenbar nicht der Fall sein. Alle auf physikalisch-chemische Vorgänge zu beziehenden Wärmetönungen der Ermüdungsphase müssen dann wieder rückgängig gemacht werden. Indem, wie wir annehmen, 3 oder 4 Moleküle Milchsäure aus den Ermüdungsorten herausgelöst werden, 2 (3) davon endotherm in die Vorstufe zurückgeführt werden und mit der Entfernung der Säure der physikalisch veränderte Zustand des Muskels wieder zurückgeht, muß der ganze Überschuß an Wärme, den wir in der Ermüdungsphase erhielten, hier als negative Wärmetönung auftreten und als solche die Oxydationswärme der Erholungsperiode verringern. Bei völliger Reversibilität müssen wir demnach gemäß dem ersten Hauptsatz voraussetzen, daß: Wärme der anaeroben Ermüdungsphase + Wärme der Erholungsphase in Sauerstoff = Wärme bei Muskeltätigkeit in Sauerstoff, d. h. gleich der Verbrennungswärme von Kohlenhydrat ist. Indes erschien es gut, sich nicht mit dieser Annahme zu begnügen, sondern

[1]) O. Meyerhof, Arch. f. d. ges. Physiol. **175**, 67.

zur Bestätigung die Wärme zu messen. Dies um so mehr, als auch hier Parnas in Übereinstimmung mit seinen sonstigen Feststellungen gefunden hatte, daß ein endothermer Vorgang von der halben Verbrennungswärme der verschwindenden Milchsäure aufträte und entsprechend die gemessene Oxydationswärme verringerte oder, in anderem Maße, daß auf 1 g Muskel 2 cal gespeichert würden. Wenn man unsere höheren Milchsäurezahlen in Betracht zieht, so würde diese halbe Verbrennungswärme auf 0,18% verschwindender Milchsäure sogar über 3 cal pro 1 g Muskel sein. Ich hatte aber unter diesen Umständen in der Ermüdungsphase nur knapp 0,8 cal gefunden. Auch dies mußte also geprüft werden.

Methodik.

Parnas hat für diese Messungen unter Benutzung der thermoelektrischen Anordnung Hills einige Gramm Muskel unter erhöhten Sauerstoffdruck gebracht, indem er sie in einen kleinen Messingzylinder einhing, welcher mit einem aufschraubbaren und mit einem Fahrradventil versehenen Deckel verschlossen wurde und dann nach Füllung mit Sauerstoff in ein vierwandiges zylindrisches Dewargefäß kam. Dieser Anordnung bin ich gefolgt, nur daß meine Apparatur etwas andere Dimensionen hatte. Ferner habe ich die Temperaturmessung mit Beckmannschem Thermometer vorgenommen, da hier hinsichtlich der Genauigkeit der Methode dieselben Verhältnisse vorliegen, die in der vorigen Arbeit erwähnt sind.

In ein vierwandiges Dewargefäß (von C. Burger, Berlin) von etwa 120 ccm Rauminhalt kam ein innen mit Paraffin ausgegossener Messingzylinder von 8 cm Länge, mit Fahrradventil versehen, der einen inneren Durchmesser von 2 cm hatte; in ihn konnte ein sehr kleines, an Füßen und am Becken abgeschnittenes Schenkelpaar bequem hineingestellt werden. Bei etwas größeren Schenkeln wurden die Beine ohne Muskelverletzung an den Knien abgeschnitten und die Oberschenkel in aufgeklappter Stellung hineingebracht. Nachdem der Deckel aufgeschraubt war, wurde aus einer Bombe Sauerstoff von $2^1/_2$ Atmosphären Druck hineingefüllt (für geringeren Druck war das Ventil nicht durchgängig) und der Messingzylinder einige Zeit in ein Wasserbad gestellt, das genau die Thermostatentemperatur hatte. Vorher war das Dewargefäß schon, mit genügend Wasser gefüllt, für $1^1/_2$ Stunden in den Thermostaten gehängt, um vorläufig einen Temperaturausgleich herbeizuführen, der sonst zu lange Zeit in Anspruch nahm. Das Gefäß enthielt 70 ccm Wasser, welches ausreichte, um den Messingzylinder zu überdecken, und einen seitlich durch einen großen Gummistopfen durchgesteckten Beckmannthermometer, der tief in das Wasser eintauchte. Der große Gummistopfen wurde nicht direkt in das Gefäß eingesetzt, sondern in einen Gummikragen (sog. Dichtungsring), der wasserdicht auf dem Dewarzylinder saß; so konnte das ganze Calorimeter sehr tief in den Thermostaten versenkt werden und war vollständig von Wasser bedeckt, nur das Thermometer ragte heraus. Dieses Arrangement war nötig, weil der Abkühlungskoeffizient der Calorimeter in versuchsgemäßer Anordnung hoch war — er betrug im Gleichgewichtszustand 10,5% pro 1 h — und der Einfluß der Zimmertemperatur deshalb beträchtlich. Aber auch so hatte für die ersten Stunden die Zimmertemperatur infolge der Leitung der Wärme durch das Thermometer noch einen gewissen Einfluß. Derselbe war genau bestimmt und die dadurch bedingte Änderung des Abkühlungswertes wurde in Rücksicht gezogen. War es durch geeignete Vorwärmung gelungen, die verschiedenen Teile der Apparatur untereinander und mit dem Thermostaten auf Übereinstimmung

der Temperaturen bis auf etwa 0,02° zu bringen, so konnte der Versuch etwa $^3/_4$ Stunde nach Zusammensetzung, also etwa 1 Stunde nach abgeschlossener Reizung begonnen werden. Häufig war das aber nicht vollständig der Fall und dann beanspruchte der Ausgleich erheblich längere Zeit. Es konnte dann die genauere Messung erst etwa 3 Stunden später begonnen werden. Das war natürlich störend, weil eine wichtige Zeit der Erholungsperiode der Messung entging. Eine andere etwas dünnere Messinghülse ließ einen etwas schnelleren Ausgleich zu, wurde aber nur gelegentlich benutzt, weil ihr Gewinde den Sauerstoffdruck nicht festhielt. Der Gang des Temperaturanstiegs wurde für eine möglichst lange Zeit innerhalb des Tages verfolgt, etwa 10—12 Stunden (vom Abschluß der Reizung an 12—15 h). Dann ist die Erholung noch nicht vollkommen, aber doch annähernd abgeschlossen und die fehlenden Stücke am Anfang und am Schluß lassen sich leicht in Rechnung ziehen.

Um gleichzeitig mit der Wärme den Sauerstoffverbrauch zu messen, wurde vor Einstellen der Schenkel in das Gefäß ein Gastrocnemius abgeschnitten, genau gewogen und gleichzeitig mit ihm ein Atmungsversuch in demselben Thermostaten gemacht. Alle Versuche fanden bei 14° statt. Am Schluß des Wärmeversuchs wurden die Schenkelmuskeln abpräpariert und ebenfalls genau gewogen. Daß es zulässig ist, die Erholung der Schenkelmuskulatur mit der des Gastrocnemius zu vergleichen, geht prinzipiell aus den im vorigen Abschnitt mitgeteilten Messungen hervor, daß beide nach tetanischer Ermüdung dasselbe Milchsäuremaximum aufweisen. Trotzdem ist es möglich, daß unter den besonderen Versuchsverhältnissen ein sehr genauer Vergleich nicht statthaft ist, weil der Milchsäureschwund unter dem erhöhten Sauerstoffdruck vielleicht abweichend verläuft und die Muskeln schließlich auch dadurch geschädigt werden. Auch eine andere Kontrolle gibt für diese Anordnung kein sehr ermutigendes Resultat. Wenn man Atmung und Wärmebildung der ungereizten Muskulatur auf diesem Wege vergleicht, sollte der cQ des Sauerstoffs pro 1 mg bei Verbrennung von Kohlehydrat 3,5, also für 1 ccm Sauerstoff 5,0 cal sein. In fünf derartigen Versuchen war dies nur recht mangelhaft der Fall. Dreimal ergab sich allerdings ein Wert für 1 ccm zwischen 4,0 und 6,5 cal, in zwei anderen Versuchen, die technisch nicht schlechter angeordnet waren, dagegen 7,5. Die Genauigkeit der Versuche kann nicht sehr hoch sein, zumal der stündliche Temperaturanstieg nur etwa 0,005° beträgt und der Vergleich des Gewichts eines 0,4 g schweren Gastrocnemius mit der abpräparierten Muskulatur von etwa 5 g auch nicht sehr genau durchgeführt werden kann. Trotzdem ist immerhin möglich, daß die Atmung der Oberschenkelmuskulatur unter den genannten Bedingungen etwas größer ist als die des Gastrocnemius.

Die Methode erscheint danach nicht zuverlässig genug, um mit ihr neue Aufschlüsse von prinzipieller Bedeutung zu erhalten, aber kann doch immerhin dazu dienen, die sonst erhaltenen Resultate zu befestigen und das gelingt auch ganz gut. Die Wärmebildung ist in der längsten Zeit der Erholungsperiode gegenüber dem Sauerstoffverbrauch deutlich verringert. Statt 5 cal auf 1 ccm O_2 treten anfangs ungefähr 3,5 cal auf. Diese Differenz vom theoretischen Verbrennungswert des Sauerstoffs wird mit der Zeit kleiner, und wenn man aus einer möglichst vollständig beobachteten Erholung und Extrapolation für die Anfangs- und Schlußzeit das Defizit ausrechnet, das der Wärmeversuch im ganzen an Calorien gegenüber den aus dem Sauerstoffverbrauch für Kohlenhydratverbrennung berechneten ergibt, so erhält man für

1 g Muskulatur stets Werte von 0,7—1,1 cal. Wenn wir aus dem Erholungssauerstoffverbrauch den Milchsäuregehalt berechnen, so können wir daraus die in der Ermüdungsphase gebildete Wärme bestimmen, diese ist dann etwa ebenso groß, bzw. ein wenig kleiner.

Tabelle VI.

Wärmebildung und Sauerstoffverbrauch in der Ruhe.

A. Wärmemessung.

Nr.	Datum 1919—20	Frosch-art	Muskel-gewicht	Dauer der Messung	Corr. Temp. Grad	Gesamt-wasser-wert	Calorien	Calorien pro 1 g	Calorien pro 1 g u. 1 h
1	1. XII.	Esc.(H.)	5,6	$5^h\,30'$	0,025	104,5	2,6	0,46	0,084
2	15. XII.	Temp.	7,2	$6^h\,20'$	0,041	108	4,4	0,61	0,095
3	22. XII.	?	5,5	$9^h\,30'$	0,068	104,5	7,0	0,74	0,13
4	8. I.	Temp.	6,4	$5^h\,30'$	0,0455	105	4,77	0,74	0,135
5	24. I.	Temp.	6,2	$7^h\,35'$	0,050	105	5,25	0,85	0,115

B. Sauerstoffmessung.

Nr.	Gastr.-Gew.	Dauer der Messung	cmm O_2	cmm O_2 in 1 g	cmm O_2 in 1 g u. 1 h	$\frac{\text{cal}}{\text{ccm } O_2}$
1	0,4	$5^h\,30'$	34,5	86	15,7	**5,3**
2	0,5	$6^h\,20'$	35	150	24	**4,1**
3	0,45	$5^h\,10'$	40	89	17,1	**7,5**
4	0,5	$5^h\,30'$	51	102	18,6	**7,3**
5	0,5	$7^h\,40'$	67	134	17,5	**6,5**
					Durchschnitt:	6,1

In Tabelle 6 ist das Ergebnis von fünf Ruheversuchen verzeichnet. Die Daten von fünf Erholungsversuchen, bei denen Wärmebildung und Sauerstoffverbrauch in der Erholungsperiode bestimmt sind, folgen in der Tabelle 6a u. b. Vom Versuch 2 gebe ich die Berechnung genauer:

2. (15. XI.) 13 Min. tet. $10^h\,35'$ bis $10^h\,48'$.

Wärmeversuch: 5,25 g Musk. $12^h\,12'$ bis $10^h\,12'$ (10 Std.) $0{,}0575° \times 109{,}5$ Ww = 6,3 cal. Pro 1 g: **1,20** cal.

Sauerstoffversuch: Gastr. 0,43 g.

a) im ganzen: 46^h: 448 cmm O_2
ab $46 \times 7{,}37 =$ 338 cmm O_2 Ruheverbrauch
110 cmm O_2. 1 g : 255 cmm = 0,365 mg O_2 Erholung.

b) Wärmeversuchszeit: $12^h\,10'$ bis $10^h\,10'$: 154 cmm O_2; pro 1 g **342** cmm O_2,
ab 73,7
80,5 cmm O_2

cal pro 1 ccm O_2 1,2 : 0,342 = 3,5. — 342 cmm brauchen 1,71 cal
gefunden 1,2 cal
0,51 cal fehlen.

80,5 cmm O_2 Erholungssauerstoff in Versuchszeit.

Auf 110 cmm Erholungssauerstoff fehlen mithin **0,68** cal.

Tabelle VIa.

Nr.	Datum 1919—20	Dauer der tet. Reizung	Wärmeversuch: Muskelgewicht	Wärmeversuch: Messungszeit	Wärmeversuch: Cal.	Wärmeversuch: Cal. pro 1 g	Sauerstoffversuch: Gastr.-Gew.	Sauerstoffversuch: cmm O_2 in Wärmemeßzeit	Sauerstoffversuch: cmm O_2 pro 1 g Muskel	Sauerstoffversuch: Erholungssauerstoff in W.-zeit	Sauerstoffversuch: Erholungssauerstoff im ganzen	Sauerstoffversuch: mg O_2 Erholung pro 1 g
1	21. X.	26′	7,25	$7^h40'$	9,4	**1,3**	0,45	193	**430**	122,5	155	0,49
2	15. XI.	13′	5,25	10^h	6,3	**1,2**	0,43	154	**342**	80,5	110	0,365
3	20. XI.	23′	7,8	11^h	9,15	**1,17**	0,65	231	**355**	118	175	0,385
4	19. XII.	18′	6,9	$10^h10'$	9,1	**1,58**	0,50	201	**402**	109	176	0,503
5	9. I.	28′	6,1	$12^h40'$	12,7	**2,08**	0,61	374	**613**	240	259	0,608

Tabelle VIb.

Nr.	Calorien pro 1 ccm O_2	Cal. pro 1 g Muskel aus O_2-Verbr.: theoretisch	Calorien pro 1 g gefunden	Caloriendefizit in Meßzeit	Caloriendefizit in ganzer Erholungszeit
1	**3,0**	2,15	1,3	0,85	**1,1**
2	**3,5**	1,71	1,2	0,51	**0,68**
3	**3,3**	1,74	1,17	0,57	**0,93**
4	**3,9**	2,0	1,58	0,42	**0,68**
5	**3,4**	3,06	2,08	0,98	**1,03**

Angesichts dieser guten Übereinstimmung der gefundenen Werte mit den zu erwartenden können wir trotz aller in der Methodik gelegenen Unsicherheiten in den Versuchen eine gute Bestätigung der sonstigen Resultate sehen. Zwischen 0,6 und 1,1 cal pro 1 g oder mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit gerade soviel als dem Wärmewert der Milchsäurebildung in der Ermüdungsphase entspricht, also etwa 0,6—0,8 cal, werden in der Erholungsphase des Muskels gespeichert.

Gleichzeitig können wir auch das Verhältnis der in der Arbeits- und Erholungsphase tatsächlich gebildeten Wärme bestimmen und es vergleichen mit den Angaben Hills, daß bei der Zuckung in Sauerstoff etwa die Hälfte der Wärme in der Kontraktion, die andere nachher gebildet wird. Wir dürfen dann aber nicht die ganze Wärmebildung der Erholungsperiode berücksichtigen, sondern nur diejenige, die dem Erholungsvorgang selbst entspricht und müssen die Wärme des Ruhestoffwechsels (für Kohlenhydrat berechnet) in Abzug bringen. Denn diese ist in der Hillschen Messung jedenfalls nicht mit berücksichtigt, weil sie auch in der Vorperiode der Kontraktion auftritt und deshalb in die Korrektur für den Galvanometergang mit eingehen muß.

Versuch 1. Gefundene Wärmebildung der Erholung 1,3 cal pro 1 g; davon ist auf Ruhestoffwechsel zu beziehen 0,175 ccm $O_2 \times 5$ cal = 0,88 cal und 0,42 cal bleiben für Erholungssauerstoff der Versuchszeit (255 cmm O_2), für den ganzen Erholungssauerstoff (342 cmm) also **0,57** cal.

Versuch 2. Wärmebildung der Erholung 1,2 cal pro 1 g; davon auf Ruhestoffwechsel ab für 10^h: 0,170 $\times$ 5 = 0,85 cal; und 0,35 cal bleiben für den Er-

holungssauerstoff (172 cmm O_2); für den ganzen Erholungssauerstoff (255 cmm O_2) **0,52** cal.

Versuch 3. Wärmebildung der Erholung: 1,17 cal pro 1 g gefunden; davon für Ruheverbrauch: $0{,}190 \times 5 = 0{,}95$ cal; und 0,23 cal bleiben für Erholungssauerstoff. Im ganzen (270 cmm O_2): **0,38** cal.

Versuch 4. Erholungswärmebildung: 1,58 cal pro 1 g; davon für Ruheverbrauch $0{,}184 \times 5 = 0{,}92$. Bleiben 0,66 cal für Erholungssauerstoff in 19^h (218 cmm O_2); oder im ganzen (352 cmm O_2) **1,07** cal.

Versuch 5. Erholungswärmebildung 2,08 cal; davon für Ruheverbrauch $0{,}219 \times 5 = 1{,}08$ cal, bleiben 1,0 cal (240 cmm O_2) oder auf ganzen Erholungsverbrauch (259 cmm O_2) **1,08** cal.

Es ergibt sich hier also 0,4—1,1 cal pro 1 g Muskel Wärmebildung der Erholung (ohne Ruhestoffwechsel); in der Tat etwa ebenso viel, wie wir in der vorigen Arbeit in der Ermüdungsphase fanden, und wir sehen, daß auch für die völlige Ermüdung die Hillsche Beobachtung, daß die Hälfte der Wärmebildung der Muskelkontraktion auf den Erholungsvorgang fällt, zutreffend ist. Wahrscheinlich sind übrigens die in unsern Versuchen bestimmten Werte etwas zu klein ausgefallen, weil das Wärmedefizit während der Erholung immer größer gefunden wurde, als theoretisch zu erwarten ist. Wir können die Größe auch auf rechnerischem Weg aus den übrigen Daten ermitteln. Setzen wir aus der vorigen Arbeit für cQ bei 14° und tetanischer Reizung 430 cal, so würden beim Auftreten von 0,2% Milchsäure in 1 g Muskel also für 2 mg 0,86 cal gebildet. Diese müssen an dem Wärmewert der Kohlenhydatverbrennung fehlen, wenn wir die Milchsäure bei 14° in der Erholungsperiode verschwinden lassen. Besteht nun die Beziehung, daß 3 Mol. Milchsäure unter Aufwand von 3 Mol. Sauerstoff verschwinden, so erforderte die Wegschaffung von 2 mg Milchsäure 0,70 mg Sauerstoff. Der cQ des Sauerstoffs für Kohlenhydratverbrennung ist 3,5 cal pro 1 mg; also werden $2{,}45 - 0{,}86 = \mathbf{1{,}6}$ cal auftreten. Wenn dagegen 4 Mol. Milchsäure unter Aufwand von 3 Mol. Sauerstoff schwinden, werden für die Wegschaffung von 2 mg Milchsäure 0,53 mg Sauerstoff erfordert, die theoretisch 1,86 cal brauchen, wovon 0,86 wegfallen, also **1,0** in der Erholungsperiode auftreten. Da wir 3—4 Mol. Milchsäure auf 3 Mol. Sauerstoff finden, müssen also durchschnittlich **1,3** cal in der Erholungsperiode im Vergleich zu 0,86 cal in der Ermüdungsperiode des Muskels in Erscheinung treten.

III. Kapitel. Diskussion der Resultate.

Am Schluß jedes Abschnittes ist bereits die theoretische Bedeutung der einzelnen Befunde erörtert worden. Hier ist noch allgemein einzugehen auf die Frage, wie man sich wohl die Restitution des Muskels in Hinblick auf die Funktion zu denken hat. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die oxydative Erholungsphase nichts mit der Erschlaffung des Muskels, im Gegensatz zur Verkürzung zu tun hat. Kontrak-

tion und Erschlaffung fallen in die erste Phase, die ich deshalb meist als Ermüdungsphase bezeichnet habe. Aber die anaerobe Erschlaffung stellt an sich auch schon eine teilweise Restitution der Muskelmaschine dar. Die contractile Substanz, die Erregbarkeit usw. sind wieder hergestellt. Physikalisch, insbesondere mechanisch ist keine Änderung zu spüren, es sei denn, daß die Ermüdung sehr weit vorgeschritten ist. Auch chemisch besteht gegenüber dem Zustand völliger Erholung augenscheinlich der einzige Unterschied, daß sich etwas Milchsäure im Muskel verteilt findet außerhalb der Verkürzungsflächen, während die Vorstufe der Milchsäure, bzw. die gesamten Kohlenhydrate an Menge abgenommen haben. Bei dieser Überlegung wird man den Gedanken als abenteuerlich zurückweisen, daß sich bei der Kontraktion eine eigenartige und unbekannte physikalische Strukturänderung des Muskels von enormer positiver Wärmetönung, bezogen auf die gebildete Milchsäure, abspielte, daß diese Veränderung bei der Erschlaffung erhalten bliebe, sich aber dann in der oxydativen Erholung ausgliche, wobei die halbe Verbrennungswärme der Milchsäure in einem rein physikalischen Prozeß endotherm gebunden würde. Und in der Tat sind ja die Ergebnisse dieser Untersuchungen ganz anderer Art. Wie liegen die Dinge nun in Wirklichkeit? Hill hat die beiden Phasen der Muskeltätigkeit mit Ladung und Entladung eines Akkumulators verglichen. Die oxydative Erholungsphase lädt den Muskel auf ein gewisses Potential, welches während der anaeroben Kontraktionsphase als Arbeit frei wird. Im gewissen Sinne ist dies Bild natürlich richtig. Noch klarer, ohne Dazwischenkunft der elektrischen Energie, machen wir uns diese Energiespeicherung an dem Aufziehen des Schlagwerkes einer Uhr durch eine Feder oder ein Gewicht: Auf die Auslösung, den Reiz, folgen eine bestimmte Anzahl Schläge, nach jedem Schlag ist scheinbar der normale Zustand hergestellt, der folgende Schlag unterscheidet sich nicht vom vorigen, und daß die Restitution nicht vollständig war, erkennen wir erst, wenn das Gewicht oder die Feder abgelaufen ist. Eine besondere Mechanik dient hier der Speicherung der Energie; diese potentielle Energie ist bei der Feder elastische Spannung, beim Gewicht das Gravitationspotential. In welcher Form ist nun die Energie im Muskel gespeichert? Zunächst chemisch; aber diese Speicherung ist nicht durch einen besonders hohen Verbrennungswert der arbeitliefernden Substanz bedingt, sondern dadurch, daß auf Grund einer Auslösung ein explosiver Zerfall von großem Umfang stattfinden kann. Machen wir die plausible Annahme, daß das Entscheidende bei der Kontraktion das H-Ion wäre, dann würden wir besonders gut die Bedeutung der Hexosediphosphorsäure verstehen; mit jedem Molekülzerfall werden 4 Säureäquivalente frei, von denen, zumal bei besonderen capillaren Eigenschaften der Muskelstruktur, ein sehr großer Teil als H-Ion wirk-

sam sein könnte. Thermodynamisch wäre eine Rückverwandlung der Milchsäure unter Energieaufwand in ihre Vorstufe für die folgende Muskelkontraktion an sich gar nicht nötig, sie bleibt ja auch zum Teil aus, z. B. wenn etwas Milchsäure bei starker Muskeltätigkeit ins Blut übertritt. Nur vom ökonomischen Standpunkt ist sie ohne weiteres verständlich. Es würde eine ungeheuere Verschwendung vorstellen, wenn immer neue Kohlenhydrate geopfert würden, wo der Verbrennungswert der Milchsäure noch unausgenutzt ist; aus diesem Grund, können wir annehmen, wird die große Menge H-Ion wieder durch Rückverwandlung zu Hexosephosphorsäure beseitigt, von neuem zu explosiver Freisetzung eingefangen; und dies geschieht unter Aufwand von Oxydationsenergie.

Gibt es außerdem noch eine physikalische Energiespeicherung im Muskel? Soweit das Verhältnis von Ermüdungs- und Erholungsphase in Betracht kommt, kann man meines Erachtens nur im übertragenden Sinn davon sprechen. Denn die Speicherung besteht hier doch offenbar nur darin, den durch die Milchsäureanhäufung abnorm veränderten Muskelzustand wieder zu beseitigen und die Struktur von neuem arbeitsfähig zu machen. Zweifellos ist ja der Kontraktionsvorgang recht komplexer Natur und der Umstand, daß die Verkürzung offenbar ohne chemischen Eingriff, lediglich durch die Ortsveränderung der Milchsäure rückgängig gemacht werden kann, hat uns schon in der vorigen Arbeit zu der Annahme geführt, daß diese Ortsveränderung besondere freie Energie beanspruchen muß, daß die Entfernung der Milchsäure von den Verkürzungsflächen irgendwie aktiv vor sich ginge, etwa eine Verdrängung oder Absaugung von seiten des umgebenden Sarkoplasmas darstellt. Dann gehört die adsorptive oder Quellungsbindung der Säure, die Neutralisation und dergleichen an den Ermüdungsorten notwendig mit zum Kontraktionsvorgang. Sie dient mindestens zur schnellen Erschlaffung, indirekt aber zur Verkürzung selbst insofern, als wir ja sahen, daß die Gesamtenergie in der Arbeitsphase ungefähr quantitativ in mechanische Arbeit überführbar ist. Wäre der Erschlaffungsprozeß energetisch nichts mehr und weniger als die Umkehr der Verkürzung, so könnte natürlich keine Arbeit bei der Kontraktion geleistet werden; damit das möglich ist, muß notwendigerweise irgendeine energetische Kompensation geschaffen werden und diese muß sogar, wie wir in der vorigen Arbeit erörtert haben, ziemlich vollständig sein. Insofern müssen wir den mit positiver Wärmetönung verlaufenden Ermüdungsvorgang, bei dem die Milchsäure sich außerhalb der Verkürzungsorte ansammelt, zur Tätigkeit als notwendigen Bestandteil derselben hinzurechnen. Nun ist aber wahrscheinlich dieser Ermüdungsmechanismus nur im beschränkten Maße aufnahmefähig für Milchsäure, daher muß ihre Beseitigung angestrebt werden, die sich

nur unter Energieaufwand vollziehen kann. In dieser Wiederherstellung des Konzentrationsgefälles der Milchsäure für den Übergang von den Verkürzungsorten zu den Ermüdungsorten möchte ich den physikalischen Anteil des Restitutionsprozesses sehen neben dem oben erörterten chemischen. Aus der Analyse der Ermüdungserscheinungen können wir schon manches in dieser Richtung erkennen. Je ermüdeter ein Muskel ist, um so langsamer erfolgt seine Erschlaffung: Wir führen das auf die Verringerung des Diffusionsgefälles zurück. Ist die Milchsäureanhäufung sehr hochgradig, so kann es zu einer reversibeln Starre kommen: Das Konzentrationsgefälle ist so gering geworden, daß die Milchsäure nicht mehr von den Verkürzungsorten entweicht — aber schon vorher bei weniger starker Ermüdung bleibt ein Verkürzungsrückstand des Muskels: Die Milchsäure entweicht unvollkommen. Es fällt allgemein auf, daß die Ermüdung sich besonders beim Erschlaffungsvorgang bemerkbar macht und hier wieder am stärksten bei niedriger Temperatur. Andererseits hebt aber auch die Anreicherung der Milchsäure, wohl durch die steigende Acidität, die Erregbarkeit des Muskels allmählich auf, wiederum bei tieferen Temperaturen früher als bei hoher. Diese Hemmung der Erregbarkeit begrenzt schließlich die Milchsäureanreicherung bei Arbeitsermüdung, während die contractile Substanz noch tätig sein kann, wie das höhere Maximum der chemischen Starre gegenüber der Reizung beweist. Die hohe Empfindlichkeit des Erregungsprozesses gegen Milchsäure oder H'-Ion geht aus der Analyse des Verhaltens des Muskels bei Tetanus und Einzelzuckungen hervor, worüber schon Mines[1]) Betrachtungen angestellt hat. Die Erregungsorte möchte ich in unmittelbarer Nachbarschaft von den Verkürzungsflächen annehmen. Beim Tetanus werden sie infolge Wegdiffusion der Milchsäure von den Verkürzungsorten überschwemmt; infolgedessen sinkt die Erregbarkeit rasch ab und wir erhalten den Ermüdungsabfall. Es bedarf nur einer kurzen Pause, um auch unter völlig anaeroben Bedingungen bei neuer Reizung wieder die ursprüngliche Kontraktionshöhe zu erhalten; die Milchsäure hat sich im Muskel verteilt; ist neutralisiert usw., die Erregbarkeit dadurch zunächst wieder hergestellt. Bleibt die Anaerobiose bestehen, so kann jedesmal wieder der Ausgleich der Milchsäure in den Pausen erreicht werden, aber ihr Niveau steigt dauernd und lähmt so schließlich die Erregbarkeit völlig. Das Verhalten der Erregbarkeit spricht sehr dafür, daß der Ausgleich der Milchsäure wesentlich durch Diffusion erfolgt. Man sieht bei periodischen isometrischen Einzelzuckungen am blausäurevergifteten Muskel im Verlauf der Ermüdung, daß bei konstanter Reizstärke die Kontraktion um so höher ausfällt, je größer die Pausen zwischen den Reizen sind, wobei noch eine Differenz bei Pausen von 5 Sekunden und mehr erkennbar ist.

[1]) Journ. of physiol. **46**, 1. 1913.

Der Einfluß erstreckt sich bei Fortschritt der Ermüdung über immer längere Zeitintervalle. Als so langsamer Prozeß kommt wohl nur der Diffusionsvorgang in Frage.

Zusammenfassend wäre danach, in dieser natürlich nur hypothetischen Betrachtung, die Bedeutung des Restitutionsprozesses in drei Richtungen zu sehen, die alle mit der Wegschaffung der Milchsäure zusammenhängen: 1. Wiederaufbau von energetisch noch nicht ausgenütztem Material zu explosiver Freimachung von Milchsäure bzw. H-Ion an den Verkürzungsorten. 2. Wiederherstellung des Konzentrationsgefälles für rasche Beseitigung der Milchsäure von den Verkürzungsorten nach der Kontraktion. 3. Wiederherstellung der Erregbarkeit durch Rückführung der sauren Reaktion im Muskel zur Neutralität.

Nachtrag während der Drucklegung.

Rückverwandlung der Milchsäure in Glykogen während der Erholungsperiode.

Der seit Abschluß der Arbeit aufgenommene Vergleich des Kohlehydratumsatzes mit Bildung und Schwund der Milchsäure ergab eine völlige Bestätigung der in beiden Arbeiten aus den Versuchsdaten gezogenen Schlüsse, und zwar wurde in den Muskeln stets das Glykogen, sowie die Gesamtheit der übrigen zu reduzierbarem Zucker spaltbaren Kohlenhydrate gesondert bestimmt (alles als Glucose nach Bertrand).

1. Wenn im intakten Muskel Milchsäure auftritt, so nehmen die Kohlenhydrate in genau demselben Maße ab, und zwar sowohl bei der Reizung wie in der Ruheanaerobiose. Die Änderung betrifft ganz vorwiegend den Glykogengehalt. Die Voraussetzung, daß die Milchsäure bei der Ruheanaerobiose aus derselben Quelle stammt wie bei der Reizung, wird also bestätigt (vgl. Arbeit I, S. 268).

2. Wenn die Milchsäure in der Erholungsperiode im Muskel schwindet, so nehmen die Kohlenhydrate in genau dem Umfange zu, als sich aus der Differenz des Milchsäureschwundes und des Sauerstoffverbrauchs (Erholungsverbrauch + Ruheverbrauch) berechnet. Wieder betrifft die Änderung ganz vorwiegend das Glykogen. Es findet also eine Glykogensynthese aus Milchsäure statt. Der Glykogengehalt ist am Schluß der Erholungsperiode gleich dem vor Beginn der Reizung minus dem mit dem Sauerstoffverbrauch äquivalenten Kohlenhydratschwund.

3. In der Ruheatmung schwindet Glykogen ganz oder annähernd (innerhalb der Fehlergenauigkeit) entsprechend dem Sauerstoffverbrauch.

Da die Änderung des Glykogengehalts nur einen Bruchteil der gesamten Glykogenmenge betrifft und diese letztere bei verschiedenen

Fröschen, zumal in den Frühjahrsmonaten, schwankend ist, wurden 1. stets nur die linken und rechten Beine desselben Frosches in einem Versuch miteinander verglichen, 2. Milchsäure und Kohlenhydrat in aliquoten Teilen des gleichen Extraktes bestimmt, 3. zur Erhöhung der Ausschläge mit Einzelinduktionsschlägen (indirekt) ermüdet. Insbesondere das wichtige Resultat Nr. 2 wurde durch eine ganze Reihe gut übereinstimmender Versuche gestützt. Während in der Erholung bei 14° 0,21—0,26% Milchsäure im Muskel schwinden, nimmt der Kohlenhydratgehalt des Muskels (Glykogen) um 0,10—0,15% zu.

Während ich wegen aller sonstigen Versuche und methodischen Einzelheiten auf die später folgende ausführliche Publikation (Nr. III dieser Serie) verweise, sei ein Versuch dieser Art und seine Ausrechnung angegeben. Das Glykogen wurde nach der abgekürzten Methode von Pflüger, die übrigen Kohlenhydrate nach den Angaben von Parnas und Wagner (Biochem. Zeitschr. Bd. **61**, S. 387. 1914) ebenfalls in vereinfachter Modifikation bestimmt; unter Berücksichtigung von 3% Defizit der Glykogenbestimmung (Nerking) ergeben sich bei der Methode etwa 6—8% Verlust an Glucose. Dieser Verlust wird zur erhaltenen Enddifferenz des Kohlenhydratgehalts hinzuaddiert.

Versuch 1. VI. 1920. Drei kleine Esculenten indirekt 15 Minuten mit Metronom gereizt; von jedem Paar ein Gastrocnemius zur Sauerstoffmessung; die Beine einer Seite (minus Gastrocnemien) sofort verarbeitet (9,8 g), die anderen (mit Gastrocnemien) in feuchter Kammer in Sauerstoffatmosphäre bei 14° 23 Stunden der Erholung überlassen und dann verarbeitet (11,4 g).

Es ergibt sich folgende Bilanz in Milligrammen pro 1 g Muskel:

	Vor Erholung	Nach Erholung	Differenz
Glykogen (als Glucose berechnet)	3,37	4,75	+1,38
Übrige Kohlenhydrate „ „	2,01	1,66	−0,35
zusammen	5,38	6,41	+1,03
Milchsäure	2,56	0,44	−2,12

Sauerstoffversuch: 3 Gastrocnemien von 0,65 g, 0,5 g und 0,45 g geben entsprechend 372 cmm, 249 cmm, 238 cmm Erholungssauerstoff bis zur völligen Reversibilität: zusammen 859 cmm O_2 auf 1,6 g. Also pro 1 g: **0,766** mg O_2. Dazu ein stündlicher Ruheverbrauch von 10,2, 8,3, 7,2 cmm O_2 oder in allen drei Muskeln auf 1 g 16,5 cmm O_2; in 23 Stunden **0,54** mg O_2.

Im Sauerstoffversuch sind pro 1 g 2,45 mg Milchsäure mit 0,766 mg Erholungssauerstoff verschwunden; in der feuchten Kammer aber noch 0,44 mg statt 0,1 mg Milchsäure als Endwert zurückgeblieben. Für 2,12 mg Milchsäureschwund sind also nur **0,66** mg Erholungssauerstoff verbraucht, dazu **0,54** mg Ruhesauerstoff, insgesamt **1,20** mg Sauerstoff, welche **1,12** mg Milchsäure oder Glucose verbrennen. Von

den **2,12** mg Milchsäure sind mithin der Rest gleich **1,0** mg anaerob verschwunden. Dafür sind 1,03 + 0,06 (Korrektur) = **1,1** mg Kohlenhydrat neu gebildet.

Durch diese Versuche wird auch die in Kapitel II dieser Arbeit gemachte Annahme bestätigt, daß sämtliche energetisch in Betracht kommenden Vorgänge der anaeroben Ermüdungsphase in der Restitutionsperiode in umgekehrter Richtung verlaufen bis auf die Oxydation eines Teiles der Milchsäure oder ihres Kohlenhydratäquivalents: die chemische Reaktion hierbei ist Glykogen $\rightleftarrows$ Milchsäure. Auch wird dadurch klargestellt, warum die Forscher (Laquer, Parnas und Wagner) jede Änderung des Gehalts an freier Phosphorsäure im Froschmuskel während der Ermüdung und Erholung vermissen mußten. Denn in der ersteren schwindet Glykogen und äquivalente Milchsäure tritt auf, im zweiten Fall schwindet Milchsäure und dafür wird Glykogen andererseits Kohlensäure gebildet. Aber diese Bilanzen widersprechen andererseits nicht der Hypothese, daß in beiden Fällen die Umwandlung über ein phosphorsäurehaltiges Intermediärprodukt vor sich ginge.

Auch der Kohlenhydratumsatz bei der Muskeltätigkeit ist schon von Parnas und seinem Mitarbeiter Wagner (a. a. O.) untersucht worden, aber auch hier erhielten die Forscher in Übereinstimmung mit den späteren Untersuchungen von Parnas andere Resultate: während der Erholung nach tetanischer Ermüdung änderte sich der Kohlenhydratgehalt des Muskels nicht. Dieses negative Ergebnis erklärt sich jedoch aus der Versuchsanordnung der Autoren. Sie ermüdeten durch direkte tetanische Reizung Froschschenkel von Temporarien bei 6° und bestimmten den Kohlenhydratgehalt der einen Seite sofort, den der anderen Seite nach 6stündigem Aufenthalt in Sauerstoff bei 15°. Es ergaben sich keine Differenzen außerhalb der Fehlergrenze. Milchsäureschwund und Sauerstoffverbrauch wurden nicht bestimmt. Nun könnte hier günstigstenfalls die Kohlenhydratzunahme nur sehr gering sein, da das tetanische Ermüdungsmaximum bei 6° weniger als 0,15% Milchsäure beträgt und bei 15° in 6 Stunden davon etwa die Hälfte schwindet, so daß unter Abrechnung der Oxydation eine Zunahme von 0,04% Kohlenhydrat zu erwarten wäre. Aber Temporarien erholen sich schon an und für sich mangelhaft und bei direkter Reizung ist die Atmungssteigerung in der Restitutionszeit in der Regel abnorm und nicht reversibel. Natürlich ist eine meßbare Kohlenhydratsynthese nur zu erwarten, wenn sich aus der gleichzeitigen Bestimmung der Milchsäure und des Sauerstoffs ergibt, daß die erstere tatsächlich schwindet und daß der Gesamtsauerstoffverbrauch (Erholung + Ruhe) hinter dem Milchsäureschwund so stark zurückbleibt, daß das Umwandlungsprodukt der Milchsäure in nachweisbaren Mengen faßbar ist.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wird der Zusammenhang von Milchsäureschwund, Sauerstoffverbrauch und Wärmebilanz in der Erholungsperiode des Muskels untersucht.

1. Im Anschluß an die anaerobe Muskelermüdung durch indirekte elektrische Reizung ist die Atmung in Sauerstoff für 15—25 Stunden (bei 14°) erheblich gesteigert. Man kann nach Parnas den Mehrverbrauch an Sauerstoff gegenüber dem Ruheumsatz mit der verschwundenen Milchsäure in Beziehung setzen. Das Ergebnis dieses Forschers, daß der Mehrverbrauch zur vollständigen Verbrennung der verschwundenen Milchsäure genau ausreicht, ist jedoch unter regulären Verhältnissen, die sich in die Energetik der gesamten Muskeltätigkeit widerspruchslos einfügen, nicht zutreffend. Vielmehr beträgt der Mehrverbrauch dann nur $^1/_3$—$^1/_4$ so viel als die Verbrennung der verschwindenden Milchsäure erfordert (12 Versuche). Da der respiratorische Quotient gleich eins ist, so dient der Sauerstoff allerdings zur Verbrennung von Milchsäure oder Kohlenhydrat, aber $^2/_3$—$^3/_4$ der Milchsäure verschwinden anaerob. Der Erholungssauerstoff ist mit dem Milchsäureschwund fest verkoppelt. Wenn die Atmungssteigerung fast, aber noch nicht ganz beendet ist, ist noch eine minimale Milchsäuremenge über den Ruhewert vorhanden, sobald sie aber ganz beendet ist, ist die Milchsäure verschwunden; keiner der beiden Vorgänge zieht sich länger hin als der andere (3 Versuche). Der Sauerstoffmehrverbrauch steht stets annähernd im gleichen Verhältnis zur verschwindenden Milchsäuremenge. Wenn man indessen die beiden Gastrocnemien, die gleichzeitig bei derselben Temperatur ermüdet sind, sich bei zwei verschiedenen Temperaturen erholen läßt (7,5° und 14°, 14° und 20,5°), so ist in der Regel der Sauerstoffmehrverbrauch bei 7,5° 10—20% geringer; es ist nicht sicher zu entscheiden, ob hierbei eine sekundäre Komplikation vorliegt, aber wahrscheinlicher ist doch, daß dieser Unterschied wirklich das Verhältnis von Milchsäureschwund und Erholungssauerstoff betrifft.

2. Häuft man die Milchsäure im Muskel anaerob in der Ruhe an, so schwindet sie in Sauerstoff ebenfalls unter Atmungssteigerung. Auch jetzt ist der Erholungssauerstoff gleich $^1/_3$—$^1/_4$ der verschwindenden Milchsäure (3 Versuche). Die Milchsäurebildung in der Ruhe kann man als „intramolekulare Atmung“ auffassen; sie stellt im gewissen Sinne einen energetischen Ersatz der Sauerstoffatmung dar, insofern dabei etwa $^1/_4$ der Wärme der Atmung in der Zeiteinheit gebildet wird, während die Spaltungswärme Glucose → Milchsäure nur etwa $^1/_{40}$ der Oxydationswärme des Zuckers beträgt. Außerdem ist der Mehrverbrauch an Sauerstoff in der Erholung etwa gerade so groß, wie die durch die Anaerobiose in Wegfall gekommene Sauerstoffmenge; er wird also „nachgeatmet“.

Die sich in der Anaerobiose anhäufende Milchsäuremenge ist erheblich größer, etwa 3—4 mal so groß, als sich bei direktem Übergang Glucose → Milchsäure → Kohlensäure ergeben würde, wenn man den Zerfallsprozeß in der Mitte durch Sauerstoffmangel gehemmt denkt; also ist die Milchsäure kein bloßes Intermediärprodukt, vielmehr verhindert der Sauerstoff die 3—4fache Menge Milchsäure am Entstehen. All dies beweist, daß die Ruheatmung mit dem Oxydationsvorgang bei der Muskeltätigkeit identisch ist; beide lassen sich zerlegen in zwei Abschnitte denen wir mit Bezug auf Embdens Nachweis, daß die Milchsäurevorstufe Hexosediphosphorsäure ist, etwa die Formulierung geben können:

I. Hexosediphosphorsäure + 2 Wasser = 2 Milchsäure + 2 Phosphorsäure.

II. 3 Milchsäure + 2 Phosphorsäure + 3 O_2 = 3 CO_2 + 5 Wasser + 1 Hexosediphosphorsäure.

Dabei zeigt sich eine weitgehende Analogie mit der alkoholischen Gärung, die uns die Bedeutung des gemeinsamen Konferments und dessen besonders reichliches Vorkommen in der quergestreiften Muskulatur verständlich macht.

3. Mißt man die Wärmebildung der Erholungsperiode im Vergleich zum Sauerstoff, so ist dieselbe gegenüber der für Kohlenhydratverbrennung berechneten deutlich verringert. Während dabei auf 1 ccm O_2 5 cal gebildet werden müßten, findet man für viele Stunden während der Erholungsperiode im Durchschnitt nur etwa 3,5 cal. Rechnet man das Gesamtdefizit aus, das während der vollständigen Erholung in Calorien gegenüber dem für Kohlenhydrat berechneten entsteht, so ist dies 0,6 bis 1,1 cal pro 1 g Muskel, was innerhalb der Genauigkeit der Versuche gleich (bzw. etwas größer) ist, wie die in der Ermüdungsphase aufgetretene Wärme. Dabei beträgt die Gesamtwärmebildung, die auf den Erholungsvorgang zu beziehen ist, gegen 1 cal pro 1 g Muskel, während in der Ermüdung bei der entsprechenden Milchsäureanhäufung 0,8 cal entstehen. Die Hillsche Feststellung, daß bei der Einzelzuckung die Wärme während der Kontraktion und in der Erholungsphase je etwa 50% der Gesamtwärme beträgt, wird also für die völlige anaerobe Ermüdung und nachherige Restitution in Sauerstoff bestätigt und gleichzeitig auch der von der Theorie geforderte Zusammenhang verifiziert: Wärme der anaeroben Ermüdung + Wärme der Erholung in Sauerstoff = Gesamtwärme der Arbeit in Sauerstoff.

4. Die Vorgänge mit negativer Wärmetönung, welche die Wärmebildung der Kohlenhydratverbrennung während der Erholung verringern, sind teils in dem chemischen Wiederaufbau der Milchsäurevorstufe und teils in der Wiederherstellung der arbeitsfähigen Muskelstruktur zu suchen. Letztere machen etwa $^1/_{20}$ der Verbrennungswärme der Milchsäure aus, während Parnas einen 10 mal so großen Wert annahm, der

auch physikalisch fast unvorstellbar ist. Die Bedeutung der Restitutionsperiode ist wahrscheinlich hauptsächlich zu suchen in der Wegschaffung der Milchsäure, wobei 1. energetisch nicht ausgenutztes Material zur explosiven Freimachung von Milchsäure (H-Ion ?) wieder neu aufgebaut wird, 2. das Konzentrationsgefälle der Milchsäure wieder hergestellt wird, was für den Übergang der an den Verkürzungsflächen gebildeten Säure in die Ermüdungsorte zum Zweck der Erschlaffung notwendig ist, 3. die die Erregbarkeit hemmende Säuerung des Muskels beseitigt wird.

Berichtigung

zu der Arbeit A. Fleisch: Enthält der Arterienpuls eine aktive Komponente? (Arch. f. d. ges. Physiol. **180**, 138. 1920.)

Die Abbildungen 3 und 4 wurden beim Drucke schräg gesetzt. Um richtig zu liegen, müssen diese beiden Abbildungen im Sinne des Uhrzeigers so weit gedreht werden, daß der Anfangs- und der Endpunkt der Kurve auf die gleiche Horizontale zu liegen kommen.

Autorenverzeichnis.

Abderhalden, Emil. Weitere Beiträge zur Kenntnis von organischen Nahrungsstoffen mit spezifischer Wirkung. II. Mitteilung. S. 133.

— — und Ernst Gellhorn. Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Stoffe mit spezifischer Wirkung. S. 28.

Bikeles†, Prof. Dr. G., und Dr. L. Zbyszewski. Über den Einfluß der Reizung des Gehirnes (Oblongata) mittels Wechselströme auf das herzhemmende und vasomotorische Zentrum sowie auf die Atmung. S. 157.

Bikeles†, Prof. Dr. G., Versuche über die Wirkung der an der lumbo-sakralen Gegend der Wirbelsäule applizierten Wechselströme. S. 173 u. S. 175.

Bircher, Max Edwin. Die Beziehung zwischen der Viscosität des Blutes und dessen Gehalt an Blutkörperchen und gelöstem Eiweiß. S. 1.

Gellhorn, Ernst siehe Emil Abderhalden und Ernst Gellhorn

Hecht, Paul. Automatie und Totenstarre am Magen des Frosches. S. 178.

Höber, Rudolf. Zur Analyse der Calciumwirkung. S. 104.

Kupelwieser, Dr. Ernst. Beitrag zur Physiologie des venösen Vorherzens (Sinus und Hohlvenen) der Ringelnatter. S. 50.

Mangold, Ernst. Über den feineren Mechanismus der Totenstarre und die Erregbarkeit des totenstarren Muskels. S. 205.

Meyerhof, Otto. Die Energieumwandlungen im Muskel. I. Über die Beziehung der Milchsäure zur Wärmebildung und Arbeitsleistung des Muskels in der Anaerobiose. S. 232.

— — Über die Energieumwandlungen im Muskel. II. Das Schicksal der Milchsäure in der Erholungsperiode des Muskels. S. 284.

Pohle, Ernst. Der Einfluß des Nervensystems auf die Osmoregulation der Amphibien. S. 215.

Rohde, Karl. Zur Physiologie der Aufnahme und Ausscheidung saurer und basischer Farbsalze durch die Nieren. S. 114.

Wiechmann, Dr. Ernst. Zur Theorie der Magnesiumnarkose. S. 74.

Zbyszewski, L. siehe Prof. Dr. Bikeles und Dr. L. Zbyszewski.

MBL WHOI Library - Serials
5 WHSE 05763